Numero 321
Maggio 1995
Anno XXVIII
Volume LIV

LE SCIENZE
edizione italiana di SCIENTIFIC AMERICAN

Neurobiologia della dipendenza da cocaina

Gli studi in corso stanno chiarendo a livello cellulare e biochimico le alterazioni cerebrali dovute all'assunzione di cocaina e all'instaurarsi del fenomeno della dipendenza

di Luigi Pulvirenti e George F. Koob

L'aumento del consumo illegale di farmaci psicostimolanti, e di cocaina in particolare, ha assunto proporzioni epidemiche nel corso degli ultimi anni, suscitando notevole interesse verso la sperimentazione relativa al fenomeno della dipendenza da cocaina nelle sue componenti mediche, neurobiologiche e sociologiche. Ciò ha stimolato lo sviluppo di una serie di linee di ricerca rivolte allo studio dell'abuso di cocaina da un punto di vista neurobiologico e biochimico, permettendoci di aumentare le conoscenze sui fenomeni molecolari che ne sono alla base.

Storicamente, i primi a usare la cocaina furono, probabilmente già fin dal 2500 a.C., le popolazioni delle zone andine, che masticavano le foglie di una pianta, *Erythroxylum coca*, consumandone anche fino a 60 grammi al giorno con un assorbimento giornaliero stimato di cocaina di circa 100-200 milligrammi, quantità che rientrerebbero oggi nell'ambito dell'abuso. Gli incas, in particolare, attribuirono alla cocaina un significato sociale, politico e religioso, rendendo un privilegio l'uso di foglie di coca da parte dell'aristocrazia.

In seguito, nel corso dei secoli la coltivazione della coca e l'uso delle sue foglie andarono incontro a vicende alterne, mentre si dovette aspettare fino al 1860 per conoscerne il principio attivo, grazie ad Albert Niemann, il quale isolò dalle foglie di coca una sostanza che chiamò cocaina. Ciò consentì l'inizio dello studio degli effetti della cocaina e, al riguardo, un evento importante fu la pubblicazione del celebre saggio di Sigmund Freud *Über Coca*, che ne proponeva l'uso come agente terapeutico in una vasta gamma di malattie. Sull'onda di tali concezioni la cocaina diventò una moda dell'inizio di questo secolo nell'aristocrazia, grazie anche ad alcuni prodotti che ne contenevano piccole quantità quali la Coca-Cola e il Vin Mariani. L'Harrison Narcotic Act del 1914, tuttavia, ne regolamentò l'uso facendone decadere la popolarità.

L'atteggiamento dell'opinione pubblica verso la cocaina mutò tuttavia radicalmente verso gli anni settanta, quando una nuova ventata di popolarità fece erroneamente ritenere la cocaina una sostanza d'uso ricreativo priva di effetti collaterali e incapace di generare fenomeni quali dipendenza e astinenza (si veda l'articolo *Cocaina* di Craig Van Dyke e Robert Byck in «Le Scienze» n. 165, maggio 1982). La conseguenza di tale modo di pensare è stata purtroppo l'epidemia di abuso di cocaina degli anni settanta-ottanta, accompagnata dalla comparsa sul mercato clandestino del «crack», cocaina in una forma chimica detta «base libera». Rispetto alla forma comune (cloridrato di cocaina), il crack si può inalare con il fumo di sigaretta e raggiunge molto rapidamente e in concentrazioni elevate il sistema nervoso centrale, il che spiega l'alta tossicità a esso associata.

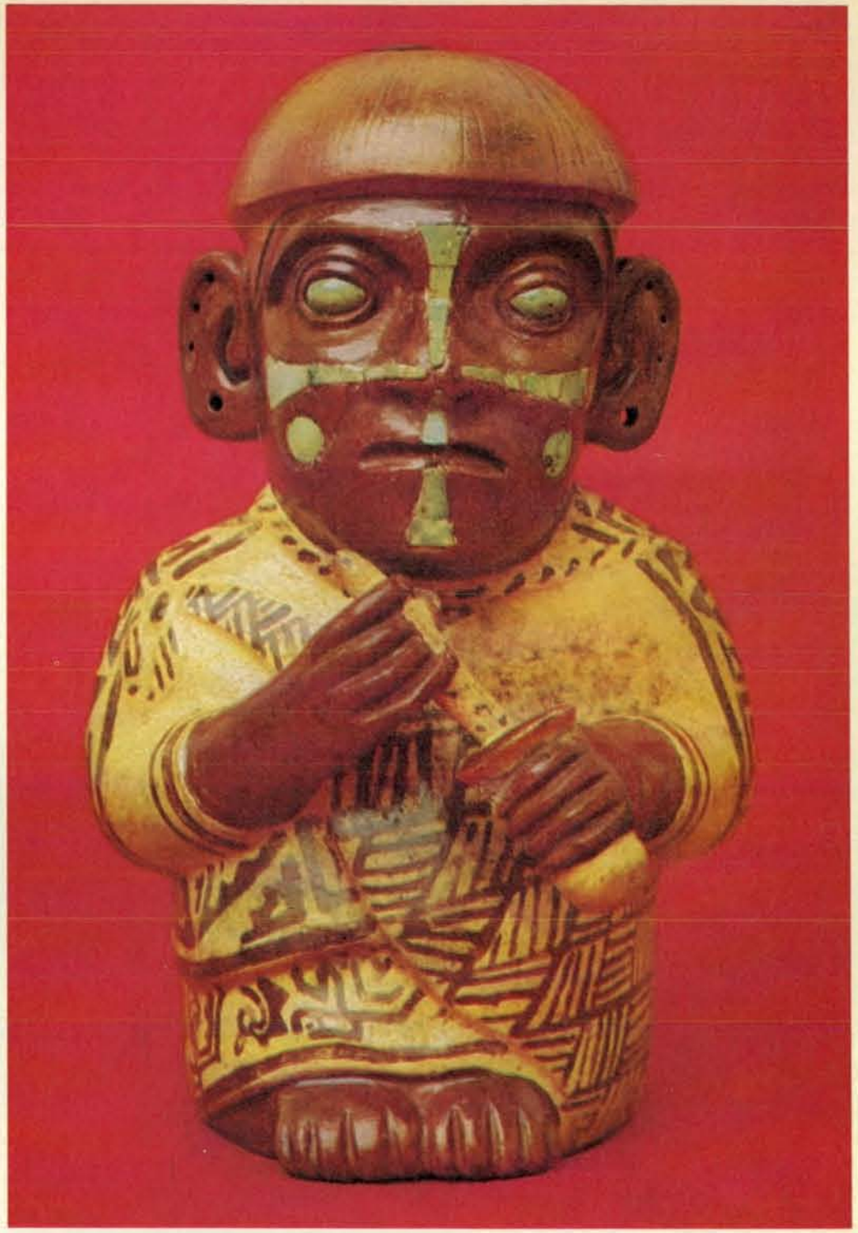
La cocaina è una sostanza che possiede effetti simpaticomimetici, cioè produce nell'organismo un complesso di alterazioni simili a quelle associate a una elevata attività del sistema nervoso simpatico, fra cui aumento della pressione arteriosa, vasocostrizione, tachicardia, aumento della vigilanza e dello stato di allerta. A carico del sistema nervoso centrale, inoltre, la cocaina produce una stimolazione psicomotoria simile a quella causata dall'anfetamina o dalla caffeina e che si manifesta con diminuzione del senso di fatica, sensazione di forza e sicurezza, riduzione del bisogno di dormire e dell'appetito. È proprio questo particolare gruppo di effetti che spiega la popolarità della cocaina come psicostimolante, soprattutto in soggetti impegnati in attività professionali che richiedono costante necessità di elevate e prolungate prestazioni mentali e motorie.

Un altro gruppo di funzioni cerebrali significativamente modificate dall'esposizione a cocaina fa parte della sfera cognitivo-affettiva. L'effetto principale della cocaina a questo livello è la produzione di un senso di benessere e di euforia molto intenso e una elevazione del tono dell'umore. Il pensiero e la parola sembrano scorrere velocemente (tachipsichismo), mentre non sempre ne è mantenuta la coerenza. In generale viene riferita una sensazione di estremo benessere, mai provata in precedenza, e ciò spinge l'individuo alla continuazione del consumo di droga.

Gli effetti della cocaina tendono tuttavia a modificarsi con l'esposizione prolungata. L'abuso di cocaina è in questo senso peculiare rispetto a quello di altre droghe; infatti, più che a farne un uso giornaliero, i cocainomani tendono a consumarne grosse quantità in brevi periodi di tempo, in genere dell'ordine di qualche giorno: vere e proprie «abbuffate», definite dagli autori americani *binge*. Tuttavia, a seguito di *binge* ripetuti, si ha l'insorgenza di una serie di effetti indesiderati, tra i quali manifestazioni comportamentali che vanno dall'ansia e dall'irritabilità fino a sindromi allucinatorie, un complesso di sintomi paragonabili a quelli di una psicosi paranoidea. Inoltre in alcuni soggetti insorgono attacchi di panico e senso di morte imminente, mentre è sempre molto accentuato il bisogno compulsivo di procurarsi la cocaina (fenomeno noto negli Stati Uniti come *craving*). Tali manifestazioni comportamentali si accompagnano, sempre a seguito di dosi ripetute ed elevate, a complicazioni cardiovascolari quali infarto del miocardio e ictus o anche convulsioni potenzialmente letali.

Infine, nei periodi di astinenza fra un'abbuffata e l'altra si manifestano depressione del tono dell'umore, senso di affaticamento, apatia e sonnolenza, associati a *craving*.

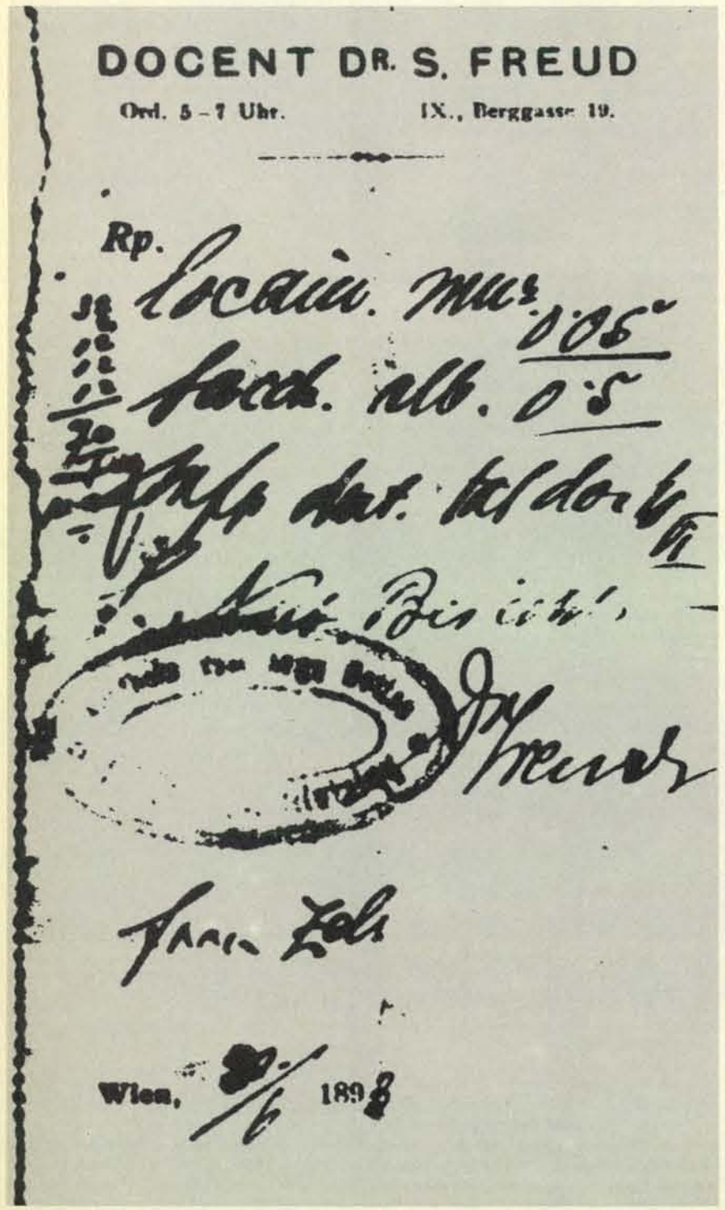
La caratterizzazione del complesso di alterazioni organiche provocate dalla cocaina è stata di importanza capitale in quanto, se da una parte ha determinato il tramonto della concezione secondo cui la cocaina era considerata una droga assunta a puro scopo ricreativo, incapace di produrre dipendenza, dall'altra, la rilevanza clinica del problema ha stimolato una serie di studi che hanno contribuito all'identificazione di specifici processi di biochimica cerebrale responsabili dell'abuso di cocaina e, probabilmente, anche di altre droghe.



Ceramica peruviana (400 d.C. circa) raffigurante un personaggio che sta estraendo da una zucca la calce da aggiungere alle foglie di coca per potenziarne l'effetto. (Foto Gerard Bertin, Ginevra.)

Uno dei motivi che ha spinto molti ricercatori allo studio della biochimica della dipendenza è stata la necessità di capire in che modo le droghe producono i loro effetti euforizzanti. Una scoperta importante a questo proposito risale agli anni cinquanta e fu dovuta a una serie di esperimenti compiuti su roditori da Jim Olds e Peter Milner, allora alla McGill University di Montreal, in Canada. Impiantando degli elettrodi in alcune zone del cervello degli animali e dando poi loro la possibilità di autostimolarsi, vale a dire di fare passare, premendo una leva posta nella gabbia, una piccola quantità di corrente elettrica, simile a quella che genera l'attività neuronale, attraverso

questi elettrodi, Olds e Milner osservarono come questi animali passassero quasi tutto il tempo ad autostimolarsi, segno che tale attività provocava in qualche modo sensazioni estremamente gratificanti. Fu così postulata l'esistenza di un cosiddetto «centro cerebrale del piacere», vale a dire di una zona del cervello che normalmente genera sensazioni gratificanti e che può essere attivata anche dall'esterno, per esempio mediante la corrente rilasciata dagli elettrodi di Olds e Milner. Quando altri ricercatori, molto più recentemente, si sono confrontati con il problema degli effetti euforizzanti delle droghe, venne formulata l'ipotesi che le droghe generassero euforia proprio agendo attraverso l'attivazione del centro cerebrale del piacere.


DOCENT DR. S. FREUD

Ord. 5–7 Uhr. IX., Berggasse 19.

Rp. Cocaïn. mur. 0·05
Sacch. alb. 0·5
M. f. pulv. dat. tal. dos. VI
Sig. Pri[illegible]

Wien, 9/6 1893

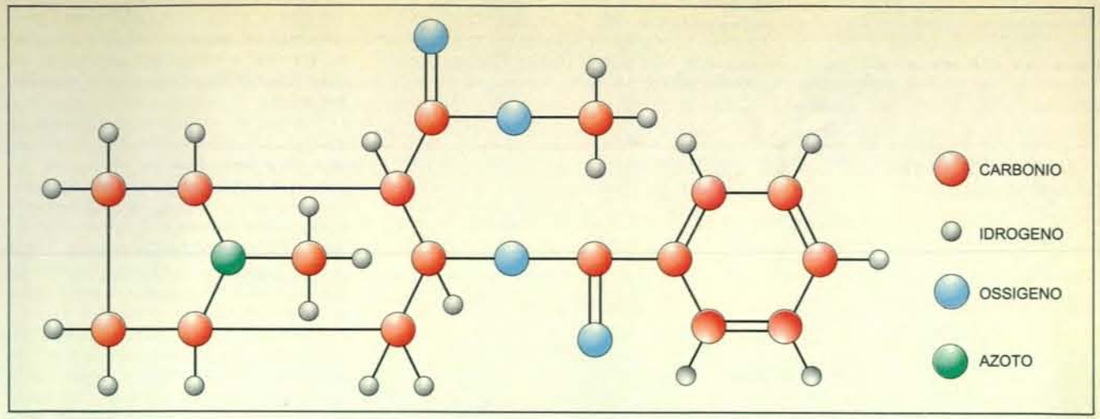
Secondo Sigmund Freud la cocaina poteva essere utilmente impiegata come agente terapeutico in una vasta gamma di malattie. Qui una sua prescrizione del 1893.

È importante a questo proposito notare come diversi animali da laboratorio, fra cui topi, ratti e scimpanzé, cui venga inserito un catetere endovenoso e venga data la possibilità di autosomministrarsi varie sostanze premendo una leva, si autosomministrino soltanto quelle sostanze che sono oggetto di abuso da parte dell'uomo, vale a dire psicostimolanti, oppiacei e sedativi, anche senza avere mai avuto precedenti esposizioni farmacologiche di questo tipo. Ciò indica che deve esistere un preciso substrato cerebrale, neurochimicamente specializzato, che riceve il messaggio biochimico portato da alcune, e soltanto da alcune, classi di farmaci e, ancor più importante, che questo substrato non è esclusivo della specie umana. In altre parole, le droghe sono in grado di produrre euforia anche negli animali da laboratorio; si è constatato infatti come sia topi che scimmie possano talvolta passare tutto il tempo ad autosomministrarsi per esempio cocaina, eroina o anfetamina, trascurando altre attività fisiologiche importanti quali mangiare o bere.

Vista l'analogia con quanto avviene nell'uomo, l'autosomministrazione di droghe nell'animale da laboratorio rappresenta quindi un valido modello sperimentale che consente di studiare in maniera sistematica e controllata i processi biochimici cerebrali che sono alla base della dipendenza. Questa ipotesi risulta ulteriormente rafforzata dall'osservazione che anche gli animali da laboratorio cui venga consentito un accesso illimitato ai farmaci da abuso vanno incontro a tolleranza, dipendenza e astinenza in maniera analoga agli uomini. Anzi, il modello di assunzione di ciascuna sostanza (continuo, episodico oppure «a *binge*») è straordinariamente simile negli animali da laboratorio e nei soggetti tossicodipendenti.

Si vede quindi come, nel corso degli ultimi anni, lo sviluppo e l'affinamento di questi modelli animali abbiano consentito un approccio sperimentale specifico a un problema che, fino a due decenni addietro, era considerato di scarsa rilevanza clinica.

All'interno delle strutture cerebrali, una tappa importante della trasmissione dell'impulso neuronale è il trasferimento del segnale da una cellula all'altra, fenomeno che avviene grazie ai neurotrasmettitori, molecole che migrano da una cellula all'altra nello stretto spazio (sinapsi) a livello del quale la terminazione cosiddetta presinaptica, costituita dal prolungamento centrifugo di un neurone (assone), incontra la terminazione postsinaptica, costituita dal prolungamento centripeto di un altro neurone (dendrite). Il neurotrasmettitore è normalmente liberato nella fessura sinaptica dall'assone all'arrivo dell'impulso nervoso e, dopo aver attraversato in pochi millisecondi i 30-40 nanometri



La cocaina è un alcaloide che viene estratto prevalentemente dalle foglie di *Erythroxylum coca*, un arbusto che cresce nelle umide foreste tropicali delle Ande. Strutturalmente la cocaina fa parte del gruppo degli anestetici locali come la novocaina.

della fessura sinaptica, si lega a recettori specifici sulla terminazione postsinaptica, oppure la sua azione viene bloccata dalla degradazione enzimatica o tramite ricaptazione da parte della terminazione presinaptica.

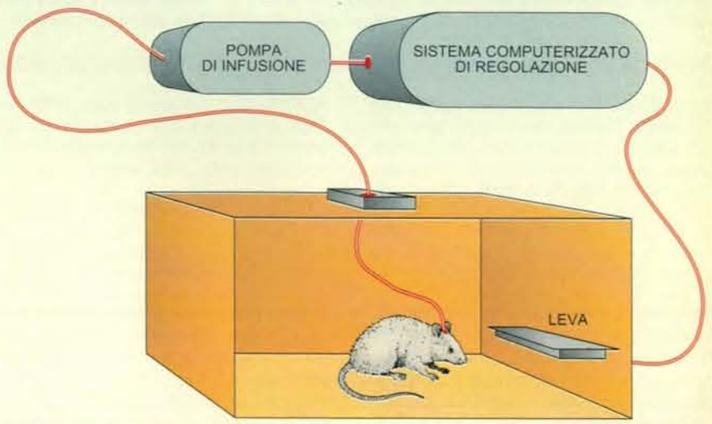
La cocaina esplica la sua azione proprio a livello sinaptico, prolungando l'attività di alcuni neurotrasmettitori, inibendone il processo di ricaptazione da parte della terminazione presinaptica. I neurotrasmettitori la cui attività risulta potenziata dalla cocaina sono la noradrenalina, la dopammina e la serotonina. In particolare, la facilitazione dell'azione della noradrenalina a livello delle terminazioni nervose sui vasi è responsabile degli effetti cardiovascolari della cocaina, mentre l'aumento dello stato di allerta è determinato dal prolungamento dell'azione della noradrenalina in alcune strutture del tronco encefalico. La maggior parte degli effetti comportamentali e soggettivi della cocaina è invece dovuta all'azione della droga sulla neurotrasmissione dopamminergica.

Lo studio delle strutture cerebrali al cui livello la cocaina esplica i suoi effetti euforizzanti è stato possibile grazie all'impiego dei modelli di autosomministrazione endovenosa nell'animale da laboratorio. Gli animali, infatti, a seguito di esposizione giornaliera limitata e controllata, mostrano una assunzione costante di cocaina e, qualora la quantità di cocaina disponibile venga aumentata o diminuita, essi compensano questa variazione rispettivamente con una riduzione o con un aumento di assunzione. Questo modello sperimentale rappresenta quindi un sistema molto preciso in cui l'animale, grazie al suo comportamento, rivela la qualità e la quantità degli effetti individuali prodotti dalla cocaina.

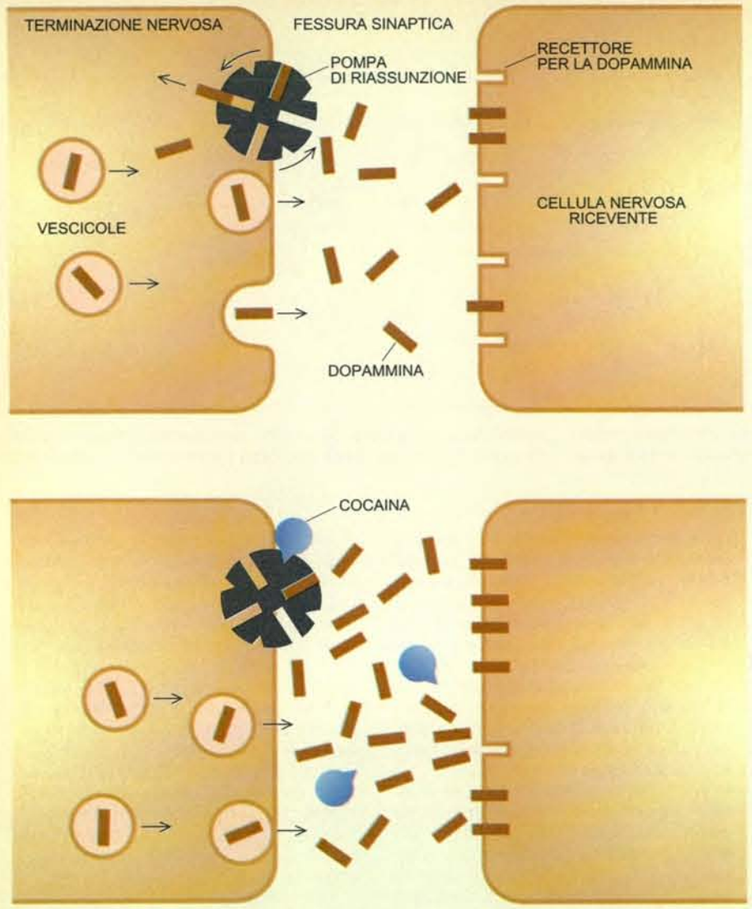
È stato così possibile anche eseguire una mappatura dei siti cerebrali attivati dalla cocaina, provocando microlesioni selettive a livello di specifiche aree cerebrali mediante elettrocoagulazione o, più selettivamente, mediante sostanze in grado di distruggere soltanto le terminazioni nervose che contengono un determinato neurotrasmettitore. Se viene lesa la struttura critica al cui livello la cocaina produce gli effetti euforizzanti, l'animale dovrebbe perdere interesse alla droga e abbandonare l'autosomministrazione.

Gli studi in questo senso si sono rivolti soprattutto al sistema limbico, un circuito cerebrale situato per lo più nella parte anteriore dell'encefalo e composto da un insieme di nuclei (piccoli raggruppamenti di neuroni simili per morfologia e biochimica), connessi fra loro mediante fibre neuronali. Questi nuclei sono funzionalmente coinvolti nell'affettività, nel mantenimento del tono dell'umore e sembra che facciano parte anche del centro cerebrale del piacere. La dopammina, in particolare, è il neurotrasmettitore principale a livello di vari nuclei del sistema limbico e sembra importante per i processi motivazionali, come è stato dimostrato dall'osservazione che il blocco dell'azione della dopammina ottenuto tramite sostanze che bloccano competitivamente i recettori sulla terminazione postsinaptica provoca nell'animale e nell'uomo uno stato di demotivazione.

Gli studi eseguiti nel corso degli anni



Questo apparato sperimentale è stato messo a punto per studiare l'azione delle droghe sul cervello e le motivazioni che portano al consumo ripetuto e alla dipendenza. L'animale, collegato a un sistema di infusione, può autosomministrarsi la droga per via endovenosa premendo una leva posta sulla parete della gabbia. Si è visto che, se vien data loro la possibilità, topi, ratti e scimmie possono passare tutto il tempo ad autosomministrarsi, per esempio, cocaina trascurando altre attività fisiologiche importanti e gratificanti come mangiare, bere, accoppiarsi.



La cocaina agisce a livello delle sinapsi contenenti dopammina bloccandone la riassunzione da parte del neurone presinaptico. Potenzia in questo modo l'azione del neurotrasmettitore e determina la maggior parte dei suoi effetti sul comportamento.

ottanta hanno rivelato che l'ipotesi che il sistema limbico fosse importante per gli effetti gratificanti della cocaina era esatta. Infatti, la distruzione del nucleo accumbens septi e, in particolare, la lesione selettiva delle terminazioni contenenti dopammina di questo nucleo ottenuta con una tossina specifica, la 6-idrossidopammina, provoca una totale perdita di interesse da parte del ratto verso la cocaina e la cessazione dell'autosomministrazione della droga. Effetti simili sono stati ottenuti anche in seguito a lesione delle terminazioni dopamminergiche a livello di un'altra struttura chiave del sistema limbico, il complesso amigdaloideo, mentre la lesione di aree contenenti dopammina, ma non facenti parte del sistema limbico, come il corpo striato, non modificano significativamente l'autosomministrazione di cocaina nel ratto. Infine, un'ulteriore zona cerebrale che sembra coinvolta negli effetti euforizzanti acuti della cocaina è la corteccia prefrontale, una struttura contenente dopammina e connessa con varie altre aree del sistema limbico.

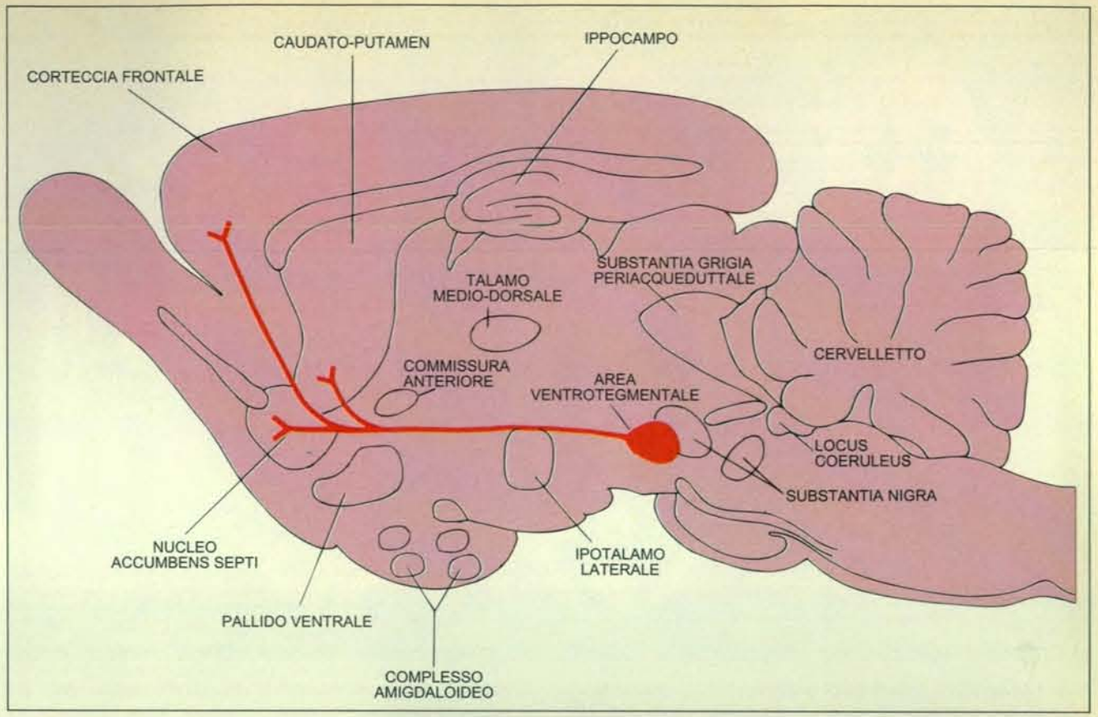
Inoltre, ulteriori prove dirette della stimolazione della neurotrasmissione dopamminergica nel nucleo accumbens durante l'autosomministrazione di cocaina sono state ottenute da studi di microdialisi intracerebrale. In questi esperimenti una microfibra dialitica viene impiantata in permanenza a livello di un nucleo e viene costantemente perfusa con una soluzione fisiologica, in maniera che le sostanze che si trovano in quella determinata area cerebrale si trovino in equilibrio, alle medesime concentrazioni, all'interno e all'esterno della fibra dialitica. Ciò consente di stabilire, dopo aver determinato la quantità di neurotrasmettitore presente all'esterno della fibra, la concentrazione del neurotrasmettitore nel liquido extracellulare del tessuto cerebrale, una misura molto precisa dell'attività di un neurotrasmettitore entro una struttura specifica.

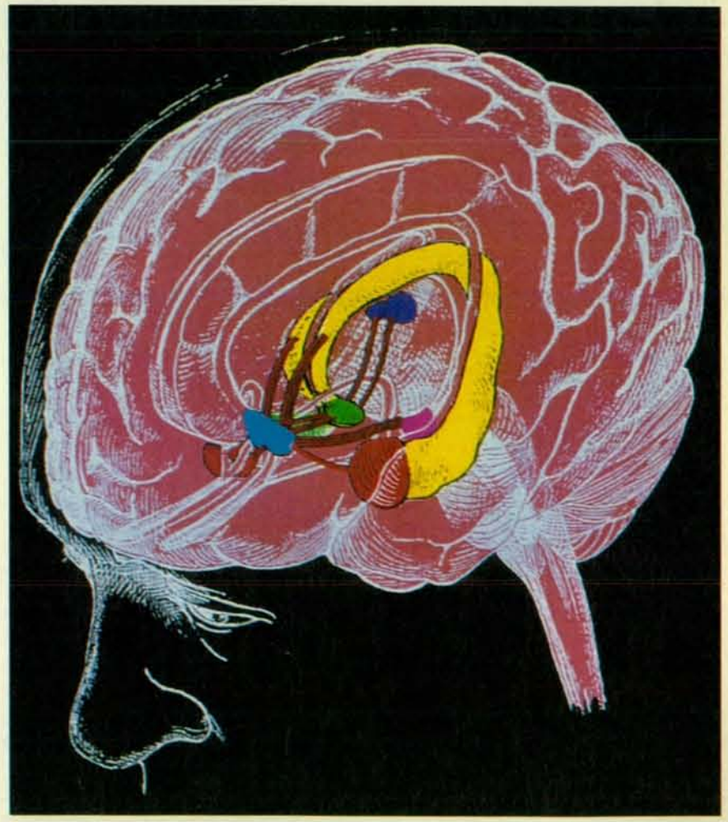
Per quanto riguarda la dipendenza da cocaina, è stato possibile impiantare una fibra microdialitica nel nucleo accumbens septi di ratti che si autosomministravano cocaina per via endovenosa e poi misurare contemporaneamente l'assunzione della droga e il rilascio di dopammina. Come era prevedibile, è stato dimostrato come l'autosomministrazione di cocaina si accompagni a una ingente liberazione di dopammina nel nucleo accumbens e, quando la concentrazione di questa ritorna verso i livelli di base, l'animale riprenda ad autosomministrarsi la droga. Questi risultati sono di enorme interesse perché legano in maniera specifica la concentrazione di una molecola a livello di una particolare area cerebrale a un comportamento complesso quale la ricerca della droga, comportamento peraltro analogo a quello osservato nell'uomo.

Vale infine la pena di sottolineare come studi altrettanto specifici non siano ancora possibili nell'uomo in quanto non sono disponibili metodi di indagine non invasivi. Alcune informazioni sono però state raccolte utilizzando metodi di visualizzazione indiretta dell'attività neuronale con l'uso della tomografia a emissione di positroni (PET). Nonostante che la risoluzione spaziale disponibile attualmente non consenta una analisi fine delle strutture cerebrali attivate dalla somministrazione di cocaina nell'uomo, né tanto meno sia possibile visualizzare i neurotrasmettitori coinvolti, alcuni studi preliminari indicano che, anche nell'uomo, le aree più intensamente attivate dalla cocaina fanno parte del sistema limbico, convalidando così in maniera preliminare le osservazioni compiute sugli animali.

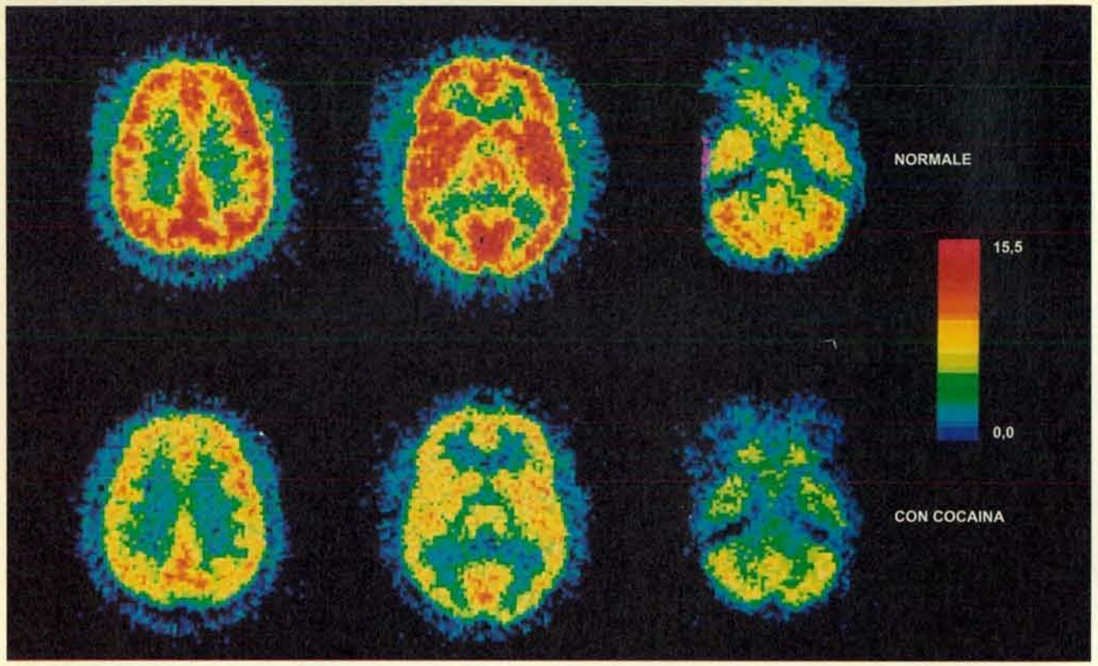
Come abbiamo già accennato, l'uso della cocaina e di altri farmaci psicostimolanti, come l'anfetamina, non si limita a esposizioni occasionali con effetti gratificanti. Al contrario, il suo uso ripetuto produce alterazioni del tono dell'umore, fino alla psicosi paranoidea. Anche in questo caso l'analisi biochimica del fenomeno ha rivelato che la dopammina vi svolge un ruolo importante.

Nella comunicazione fra le cellule nervose una caratteristica di grande rilievo è la plasticità, una proprietà dei neuroni che si può esplicare sia a livello di semplici molecole (maggiore o minore espressione di un determinato recettore per il trasmettitore) sia a livello di tutta la cellula, con sviluppo di arborizzazioni dei prolungamenti (il cosiddetto *sprouting*), e che costituisce un meccanismo generale di adattamento in risposta a modificazioni dell'ambiente biochimico intorno al neurone stesso.





Rappresentazione schematica, in una sezione sagittale di un cervello di ratto (*in alto*), delle strutture neuronali che compongono il circuito ventrotegmento-accumbens-pallido-talamo-corticale, una parte del sistema limbico che viene ritenuta responsabile del comportamento di ricerca dei farmaci da abuso. In rosso sono indicate le vie dopamminergiche mesolimbiche. Nell'immagine a fianco, le stesse strutture in un cervello umano.



Nelle tomografie a emissione di positroni (PET), si vede la riduzione del consumo di glucosio (in milligrammi per 100 grammi di tessuto al minuto) in un cervello umano dopo assunzione di cocaina. (National Institute of Drug Abuse, USA.)

In alcune strutture cerebrali la neurotrasmissione dopamminergica segue un comportamento peculiare nei confronti della plasticità. In seguito ad attivazione ripetuta del tono dopamminergico, come avviene per esempio dopo esposizione ripetuta a cocaina, la funzionalità della trasmissione sinaptica si rafforza, un fenomeno noto come sensibilizzazione o tolleranza inversa. Paradossalmente, quindi, alcuni degli effetti della cocaina risultano potenziati dall'esposizione ripetuta alla droga, al contrario degli effetti euforizzanti che inesorabilmente si riducono di intensità con il tempo. Da un punto di vista funzionale questa sensibilizzazione si manifesta con una esagerazione patologica degli effetti fisiologici della dopammina, mentre, da un punto di vista biochimico, è probabile che essa si accompagni a un maggior rilascio del neurotrasmettitore, a una maggiore sensibilità dei recettori postsinaptici e a una maggiore efficacia della trasduzione del segnale a livello del neurone postsinaptico.

La sensibilizzazione, che peraltro si verifica anche dopo esposizione cronica ad anfetamina, sembra essere responsabile della genesi di quelle alterazioni del tono dell'umore che si manifestano in maniera sempre più accentuata a seguito di somministrazioni ripetute di cocaina, e che vanno dalla disforia all'irrequietezza e all'irritabilità, dall'ideazione paranoidea fino alle allucinazioni. Ciò viene confermato anche dall'osservazione, negli animali da laboratorio, di un aumento nella neurotrasmissione dopamminergica misurato con metodiche biochimiche dopo trattamento cronico con farmaci psicostimolanti e, nell'uomo, di una regressione della sintomatologia paranoidea e allucinatoria dopo somministrazione di farmaci che bloccano l'azione della dopammina.

Un ultimo aspetto importante della dipendenza da cocaina è lo sviluppo della sindrome da astinenza. Contrariamente alle concezioni degli anni settanta, quando si considerava la cocaina una droga incapace di produrre dipendenza, l'epidemia recente del consumo di cocaina e della sua forma inalabile nel fumo di sigaretta, il crack, ha reso possibile la caratterizzazione di una vera e propria astinenza da cocaina, che si verifica in seguito alla sospensione dell'uso della droga e perdura per molte settimane. Da un punto di vista comportamentale, l'astinenza è caratterizzata da fatica, depressione del tono dell'umore fino a tendenze suicide, anedonia (incapacità a provare piacere), maggior bisogno di dormire e intenso desiderio compulsivo di procurarsi la droga (*craving*). Quest'ultimo è particolarmente spiccato nei cocainomani, anche rispetto a soggetti che abusano di altre droghe, ed è considerato uno dei principali fattori che spingono alla ricaduta nell'abuso. La comprensione dei fenomeni biochimici che sono alla base dell'astinenza da cocaina ha quindi una grande importanza anche come misura preventiva, soprattutto considerando che non sono ancora disponibili mezzi farmacologici specifici di intervento capaci di ridurre il *craving* per la cocaina.

Anche in questo caso la dopammina avrebbe un ruolo di primo piano. Sembra infatti che la stimolazione ripetuta della neurotrasmissione dopamminergica durante le abbuffate di cocaina produca un depauperamento funzionale delle terminazioni contenenti dopammina e sarebbe proprio questa riduzione della funzionalità dopamminergica a generare l'anedonia e la depressione del tono dell'umore che si osserva durante l'astinenza. I risultati degli esperimenti di laboratorio convalidano peraltro questa ipotesi, come è dimostrato dall'osservazione di un minor contenuto di dopammina nelle aree cerebrali del sistema limbico di animali ai quali era stato sospeso l'accesso ad autosomministrazione a volontà di cocaina e di una riduzione dell'efflusso di dopammina misurato nella fibra microdialitica impiantata negli stessi animali. È inoltre interessante notare come gli animali in astinenza da cocaina sembrino sviluppare uno stato di anedonia, in quanto mostrano di non registrare effetti gratificanti in seguito ad autostimolazione con elettrodi impiantati nel centro cerebrale del piacere, e come tale stato di anedonia possa essere corretto mediante somministrazione di farmaci agonisti della dopammina, in grado cioè di ripristinare il fisiologico tono dopamminergico.

Il sistema limbico e soprattutto il nucleo accumbens e l'amigdala sembrano quindi rappresentare le strutture cerebrali critiche per gli effetti euforizzanti della cocaina e anche per lo sviluppo del complesso di manifestazioni comportamentali associate all'uso eccessivo di cocaina e alla sindrome da astinenza, mentre la dopammina sembra essere il neurotrasmettitore più direttamente coinvolto. Bisogna comunque considerare che il nucleo accumbens e l'amigdala non operano isolati nel sistema nervoso centrale e che la dopammina interagisce con altri neurotrasmettitori a livello del sistema limbico. Per una visione integrata del fenomeno della dipendenza da cocaina da un punto di vista neurobiologico è necessario quindi prendere in considerazione i circuiti limbici e la loro funzionalità in un quadro unitario.

Studi di neuroanatomia accompagnati da prove sperimentali di tipo funzionale hanno rivelato che il nucleo accumbens septi fa parte di un circuito neuronale che ha origine nel mesencefalo a livello dell'area ventrotegmentale, i cui neuroni proiettano i loro prolungamenti verso il nucleo accumbens stesso. Questo, a sua volta, invia le sue proiezioni assonali verso un'area definita come pallido ventrale. Da qui partono altre fibre che raggiungono strutture quali il talamo mediodorsale e la corteccia prefrontale, configurando così un circuito ventrotegmento-accumbens-pallido-talamo-corticale, il quale a sua volta riceve afferenze neuronali modulatorie da parte del complesso amigdaloideo e della formazione ippocampale. La cocaina così, eccitando primariamente i neuroni del nucleo accumbens septi, attiva la funzione di tutti questi circuiti limbici. È importante a questo proposito notare come questi circuiti siano fisiologicamente deputati ad assicurare risposte motivazionali che garantiscono la sopravvivenza della specie, quali la ricerca di cibo e altre gratificazioni naturali di importanza omeostatica: tutto ciò è rilevante se consideriamo le modalità attraverso le quali la cocaina altera alcune funzioni integrate del sistema nervoso centrale, come vedremo in seguito.

Due importanti fenomeni caratterizzano la dipendenza: il bisogno compulsivo di ricerca della droga con una perdita del controllo sull'assunzione e la sindrome da astinenza che si presenta con sintomi fisici di malessere e disturbi motivazionali.

Secondo una prima ipotesi, la risposta primaria molecolare e cellulare responsabile degli effetti euforizzanti acuti della cocaina andrebbe incontro a un adattamento compensatorio e, alla sospensione dell'esposizione alla droga, si svilupperebbe la sindrome da astinenza. Si tratterebbe di un adattamento all'interno di uno stesso sistema biochimico (*within-system adaptation*) di cui la dopammina potrebbe rappresentare la base. Abbiamo visto infatti come un aumento della trasmissione dopamminergica sia associato alla comparsa della gratificazione, mentre i sintomi dell'astinenza si manifestano in concomitanza con un depauperamento delle sinapsi contenenti dopammina. Tuttavia i risultati biochimici, nonostante siano in parte a sostegno di questa ipotesi, mettono anche in evidenza come le alterazioni della neurotrasmissione dopamminergica, per quanto significative, non siano quantitativamente molto importanti, limitandosi a variazioni di circa il 50 per cento dei valori di base. È dunque possibile che un altro sistema di neurotrasmettitori nell'ambito del medesimo gruppo di circuiti possa essere attivato dalla cocaina e, durante l'astinenza, l'attività adattativa di questo sistema possa essere smascherata dalla sospensione della cocaina attraverso meccanismi cellulari e molecolari differenti dalla neurotrasmissione dopamminergica, ma che con essa si interfacciano. A questo tipo di adattamento fra sistemi diversi (*between-system adaptation*) si potrebbero quindi ascrivere i deficit motivazionali non completamente imputabili alla sola dopammina.

In definitiva, in assenza di droga, il ruolo del sistema dopamminergico del nucleo accumbens septi sembra essere quello di filtro modulatorio per segnali neuronali che giungono da altre strutture del sistema limbico, strutture che mediano stimoli biologici essenziali insieme con il loro contenuto motivazionale. Questi segnali trovano nella dopammina l'interfaccia funzionale capace di tradurre il segnale motivazionale in azione motoria. Non è ancora chiaro in che modo esattamente l'attivazione di questo sistema possa provocare ciò che percepiamo come gratificazione, ma certamente la facilitazione dei meccanismi motivazionali-motori dipendenti dalla dopammina può rappresentare parte integrante del processo neurobiologico mediante il quale incentivi primari partecipano al processo di gratificazione.

Una logica conseguenza di questa ipotesi è che il sistema dopamminergico limbico possa rappresentare il substrato chiave dell'attivazione psicomotoria specie-specifica associata all'anticipazione degli stimoli gratificanti. Alcuni esperimenti preliminari confermano peraltro questa possibilità, in quanto studi biochimici hanno dimostrato un aumento del rilascio di dopammina a seguito di anticipazione condizionata dell'arrivo di cibo, droga o partner per l'accoppiamento, mentre il blocco della neurotrasmissione dopamminergica riduce le risposte comportamentali relative alla anticipazione della gratificazione.

È quindi verosimile che i farmaci da abuso che attivano il sistema dopamminergico mesolimbico finiscano per facilitare il processo attraverso il quale stimoli non naturali acquisiscono significato motivazionale. In altre parole, la cocaina, così come probabilmente altri farmaci da abuso, attiva il circuito ventrotegmento-accumbens-pallido-talamo-corticale e ne usurpa la funzionalità integrata che, come abbiamo visto, è quella di generare risposte che assicurino la sopravvivenza dell'individuo, dirigendo le energie dell'organismo verso la ricerca della droga, anziché verso la ricerca di stimoli gratificanti fisiologici e naturali.

Compito degli studi dei prossimi anni sarà quello di stabilire se i sistemi limbici che coinvolgono il nucleo accumbens e la dopammina siano anche collegati alla dipendenza da altre droghe quali l'alcool, gli oppiacei o la nicotina, e in che modo la disfunzione di questo sistema prodotta dall'esposizione incontrollata alle droghe possa rispecchiare la disfunzione delle stesse strutture cerebrali in altre patologie psichiatriche quali la depressione o le psicosi. Infine, ulteriori studi sulle normali funzioni del sistema limbico costituiscono un altro argomento che merita specifica attenzione sperimentale, al fine di definire in maniera sempre più precisa in che modo varie strutture apparentemente eterogenee siano coinvolte nella funzione integrata di centro del «piacere» cerebrale e in che modo la biochimica dei processi che generano gratificazione sia in relazione con l'affettività e con le emozioni nell'uomo.

BIBLIOGRAFIA

DI CHIARA G. e IMPERATO A., *Drugs Abused by Humans Preferentially Increase Synaptic Dopamine Concentrations in the Mesolimbic System of Freely Moving Rats* in «Proceedings of the National Academy of Sciences», USA, 85, pp. 5274-5278, 1988.

KOOB G.F. e BLOOM F.E., *Cellular and Molecular Mechanisms of Drug Dependence* in «Science», 242, pp. 715-723, 4 novembre 1988.

BRUNO F. (a cura), *Cocaina oggi: effetti sull'uomo e sulla società*, United Nations Interregional Crime and Justice Research Institute (UNICRI), UNICRI Publication n. 44, Roma,1991.

Cocaine: Scientific and Social Dimensions, Ciba Foundation Symposium 166, 1992.

ARNAO G. *Cocaina e crack. Usi, abusi e costumi*, Feltrinelli, Milano, 1993.

AUTORI VARI, *Cocaina 1994* in «Medicina delle farmacotossicodipendenze», Italian Journal of the Addictions, 2, pp. 20-54, febbraio 1994.

Reazioni chimiche controllate con il laser

Un'efficace regolazione delle reazioni chimiche con fasci laser, finora tentata invano, potrebbe divenire possibile sfruttando effetti quantistici che derivano dall'interazione della luce con la materia

di Paul Brumer e Moshe Shapiro

Sebbene la chimica, come scienza pura, abbia fatto considerevoli progressi nell'ultimo secolo, i princìpi basilari dei processi chimici industriali sono rimasti pressoché invariati. I metodi impiegati per spezzare e ricostituire legami chimici consistono ancora in gran parte nel controllo della temperatura e della pressione a cui avviene la reazione oppure nell'aggiunta di un catalizzatore. Si tratta di procedimenti spesso poco efficaci perché non tengono conto di ciò che si conosce sui moti delle molecole: come conseguenza, le reazioni industriali sono sovente inefficienti e producono grandi quantità di sottoprodotti inutili accanto ai composti desiderati.

Di recente sono state proposte nuove tecniche, basate sull'interazione di composti chimici con la luce laser, che consentono potenzialmente di controllare il cammino di reazione. Grazie a questi metodi, un giorno si potrà forse alterare selettivamente la resa di una reazione sfruttando un principio fondamentale della meccanica quantistica: il fatto che sia la luce sia la materia possiedono proprietà ondulatorie. Calcoli recenti indicano che i laser possono essere estremamente efficaci nell'avviare una reazione chimica lungo il cammino desiderato.

L'idea di utilizzare fasci laser per controllare l'andamento di una reazione non è certo rivoluzionaria; anzi, tentativi in questo senso furono compiuti subito dopo l'invenzione del laser, circa 35 anni fa. Questo dispositivo emette radiazione di una precisa frequenza, o colore, e può quindi fornire al bersaglio una quantità ben definita di energia. I legami chimici erano allora considerati come singole molle di diversa resistenza, ognuna delle quali in grado di vibrare quando veniva sollecitata con un'opportuna quantità di energia. La speranza era quindi quella di poter regolare il laser in modo che attaccasse un singolo legame, indebolendolo o spezzandolo, e favorendo così la formazione di un prodotto anziché di un altro.

Tuttavia questo procedimento godette di limitato successo; si può anzi dire che fosse destinato al fallimento per la grande maggioranza delle molecole, in quanto postulava che i legami chimici fossero in buona parte indipendenti l'uno dall'altro. In realtà, solo in pochi composti i legami rispettano questo vincolo; nella maggior parte dei casi essi sono fortemente interdipendenti, e l'energia viene in parte condivisa fra di essi. In conseguenza di ciò, l'energia fornita dal laser è distribuita in tutta la molecola, analogamente a quanto accade se si impiegano fonti più tradizionali e assai meno costose.

La tecnica più recente, che chiamiamo «controllo coerente», ha preso le mosse da ricerche iniziate a metà degli anni ottanta, quando si cominciarono a tenere in considerazione proprietà della luce laser che erano state ignorate nelle precedenti discussioni sul controllo chimico. Una di queste proprietà è la coerenza della radiazione laser, che è legata al meccanismo di emissione di luce da parte degli atomi del laser. Nelle sorgenti luminose convenzionali, come le comuni lampade a incandescenza, il passaggio della corrente riscalda il filamento, eccitando gli atomi di tungsteno in esso contenuti. Questi perdono spontaneamente l'energia acquistata emettendo un quanto di luce. Ciascun atomo, tuttavia, irradia indipendentemente da tutti gli altri, sicché l'emissione luminosa totale del filamento è un «groviglio» di onde provenienti dai singoli atomi. In un certo senso, la luce prodotta dalle sorgenti comuni può essere paragonata a una colonna di soldati che marcino ognuno per conto proprio: si dice che è luce incoerente. Al contrario, tutte le onde che compongono un fascio laser corrispondono perfettamente, come soldati che marcino in cadenza.

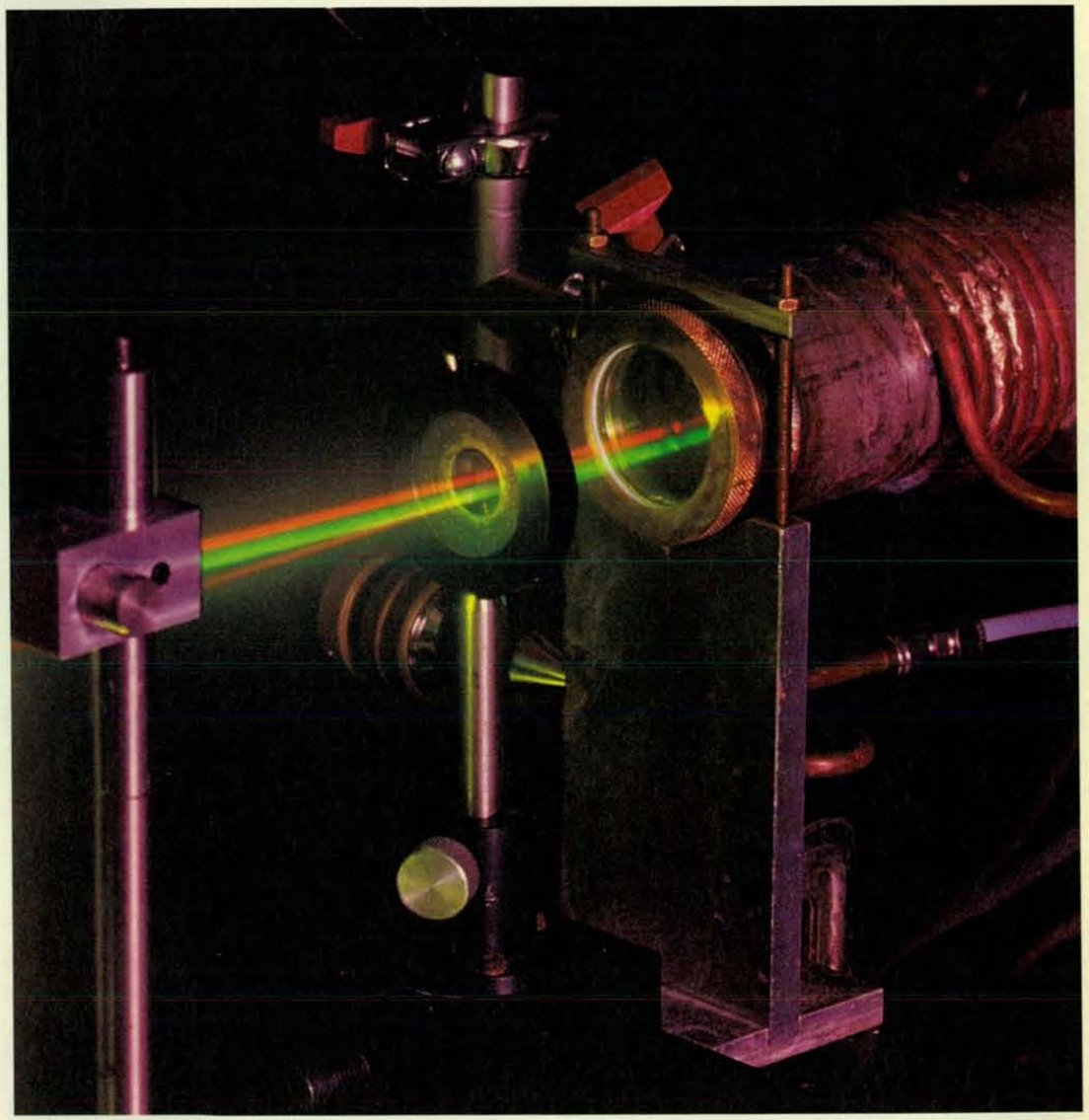
La luce coerente mostra una proprietà importante: quella di produrre interferenza costruttiva e distruttiva. Il fenomeno dell'interferenza si osserva quando onde in un qualsiasi mezzo (compresa l'acqua) si combinano. Nell'interferenza costruttiva le creste o i ventri di due (o più) onde si sovrappongono sommandosi, e in questo modo fanno aumentare l'ampiezza dell'onda risultante; viceversa nell'interferenza distruttiva le creste incontrano i ventri, e l'onda si annulla.

Il fenomeno dell'interferenza costruttiva e distruttiva diventa evidente se proiettiamo un fascio laser su una lastra opaca dotata di due sottili fenditure, ognuna delle quali funziona come una nuova sorgente di onde luminose. Le onde che si propagano dalle due fenditure si allargano a ventaglio, e così facendo possono interferire tra loro. Per rendere visibile l'interferenza si può collocare uno schermo al di là delle fenditure: su di esso compare allora una figura di bande, o frange, chiare e scure. Le zone chiare corrispondono all'interferenza costruttiva; quelle scure all'interferenza distruttiva.

La tecnica di controllo delle reazioni chimiche con il laser sfrutta il fatto che l'interferenza non è solo una proprietà delle onde luminose. Secondo un principio basilare della meccanica quantistica, anche particelle come elettroni, atomi e molecole possono comportarsi come onde e interferire l'una con l'altra (si veda l'articolo *La dualità di materia e luce* di Berthold-Georg Englert, Marlan O. Scully e Herbert Walther in «Le Scienze» n. 318, febbraio 1995). Gli esperimenti hanno confermato pienamente l'esistenza di queste onde di materia e della relativa interferenza fra particelle.

In che modo si possono sfruttare i fenomeni di interferenza per controllare le reazioni chimiche? Sono state messe a punto numerose tecniche, ma la più semplice consiste nel dirigere sulle molecole dei reagenti due diversi fasci laser. Ciascun fascio eccita in un modo specifico l'aspetto ondulatorio delle molecole, e le due onde di materia interferiscono allora l'una con l'altra. A un'interferenza costruttiva può conseguire la formazione di un particolare prodotto; al contrario, una interferenza distruttiva causerebbe l'assenza di quel prodotto o favorirebbe la sintesi di un altro composto. Si è visto che è possibile controllare la figura di interferenza - e dunque la resa dei prodotti della reazione - regolando opportunamente le proprietà di coerenza e intensità dei due fasci laser.

Per dare una spiegazione più specifica occorre introdurre un'astrazione matematica chiamata funzione d'onda, che si usa in fisica per descrivere i sistemi atomici e molecolari. Si consideri una molecola con tre componenti *A*, *B* e *C*, collegati linearmente. Dato che le particelle si comportano come onde, si può descrivere lo stato iniziale della molecola tramite un ente matematico: la funzione d'onda, appunto, la quale incor-



Fasci laser proiettati in un contenitore riempito di dimeri di sodio possono controllare la dissociazione delle molecole. I fasci, ciascuno di frequenza differente (come indicano i colori), pongono le molecole in stati quantici che interferiscono l'uno con l'altro. Ciascuna molecola si scinde successivamente dando un atomo di sodio allo stato fondamentale e un atomo che occupa uno qualsiasi di diversi stati eccitati. Il particolare stato eccitato che si forma è determinato dal grado di interferenza.

pora tutte le informazioni disponibili sullo stato di una particella e sulla sua dinamica. Per esempio, il quadrato della funzione d'onda dà la probabilità di trovare la molecola all'interno di un particolare volume di spazio. Le funzioni d'onda sono gli strumenti descrittivi di base della meccanica quantistica.

Se ora vogliamo spezzare la molecola *ABC*, possiamo farlo in due modi diversi: rompendo il legame fra *A* e *B* oppure quello fra *B* e *C*. Sono quindi possibili due coppie di prodotti, vale a dire *A* e *BC* o *AB* e *C*. Per ottenere ognuna delle coppie dobbiamo far interagire la molecola con un fotone di una determinata frequenza (e quindi fornirle una quantità nota di energia) che essa assorbe. Se il fotone ha energia sufficiente, la molecola *ABC* passa a un livello energetico nel quale può dissociarsi in due prodotti. La funzione d'onda che descrive la molecola in questo stato comprende due tipi di informazione. Una è la natura ondulatoria della radiazione laser che interagisce con la molecola; l'altra è la natura ondulatoria quantistica della molecola stessa.

Che cosa accadrebbe se irradiassimo la molecola con fotoni di energia tre volte più piccola? In questo caso dovrebbe assorbire tre fotoni contemporaneamente anziché uno per potersi dissociare. La funzione d'onda molecolare nel punto di dissociazione sarebbe differente per il fatto che la molecola ha assorbito tre fotoni e non uno solo.

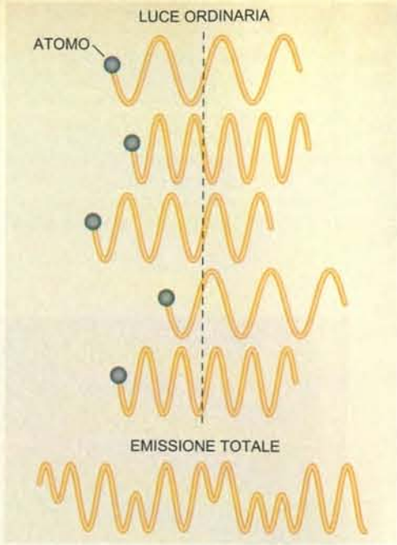
Possiamo controllare il moto della molecola *ABC* irradiandola simultaneamente con entrambi i tipi di campi luminosi. In questo modo si producono due distinte funzioni d'onda in corrispondenza del-

La coerenza di fase è legata al modo in cui gli atomi irradiano energia. Nelle sorgenti luminose ordinarie, come le lampade a incandescenza, gli atomi eccitati emettono spontaneamente luce in maniera indipendente l'uno dall'altro. Pertanto le onde luminose prodotte da ciascuno di essi non si «allineano», e l'emissione totale nel tempo è un insieme di emissioni casuali (*a sinistra*). Nei laser (*a destra*) gli atomi emettono in fase e la luce prodotta è coerente.

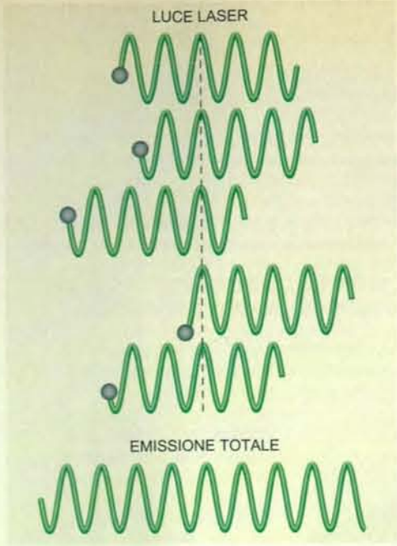
l'energia di dissociazione, e i due modi di eccitazione interferiscono proprio come fa la luce coerente che passa attraverso le due fenditure (*si veda la finestra a pagina 32*). Può sembrare strano che due cammini di reazione interferiscano, ma anche questo tipo di interferenza è descritto dalla meccanica quantistica.

Fortunatamente per i chimici che tentano di controllare il comportamento della molecola, il termine matematico che esprime l'interferenza è diverso per i due possibili esiti della reazione. Regolando questo termine possiamo ottenere prevalentemente *A* e *BC*, oppure *AB* e *C*. L'interferenza, e quindi la quantità di ciascuno dei prodotti, dipende dall'ampiezza e dalla fase relativa dei due fasci laser, sicché può essere alterata modificando queste caratteristiche. Si noti che, poiché il controllo della reazione si affida all'interferenza, questo metodo non richiede l'uso di laser potenti; anche luce piuttosto debole può avere un effetto sostanziale sulla dinamica delle molecole.

Lavorando con Chi K. Chan, allora all'Università di Toronto, abbiamo stu-



diato la dissociazione di una molecola biatomica, il monobromuro di iodio (IBr). Esso può scindersi in I + Br oppure in I + Br*, dove l'asterisco indica che l'atomo di bromo possiede energia in eccesso. Secondo i nostri calcoli, variando l'intensità e la fase relativa dei due fasci laser si dovrebbe ottenere un controllo quasi completo della reazione; potremmo così variare la quantità ottenuta di bromo allo stato eccitato in modo che rappresenti dal 25 al 95 per cento dei prodotti totali della reazione. Questa possibilità di controllo è di gran lunga superiore a quanto



si può sperare con i metodi della chimica industriale, per i quali un miglioramento del 10 per cento della selettività di una reazione è già molto. Esperimenti condotti da Daniel S. Elliott della Purdue University hanno dimostrato che il metodo è efficace nel controllare la ionizzazione di atomi, mentre Robert J. Gordon dell'Università dell'Illinois a Chicago ha ottenuto eccellenti risultati nel controllo della dissociazione di molecole biatomiche e poliatomiche.

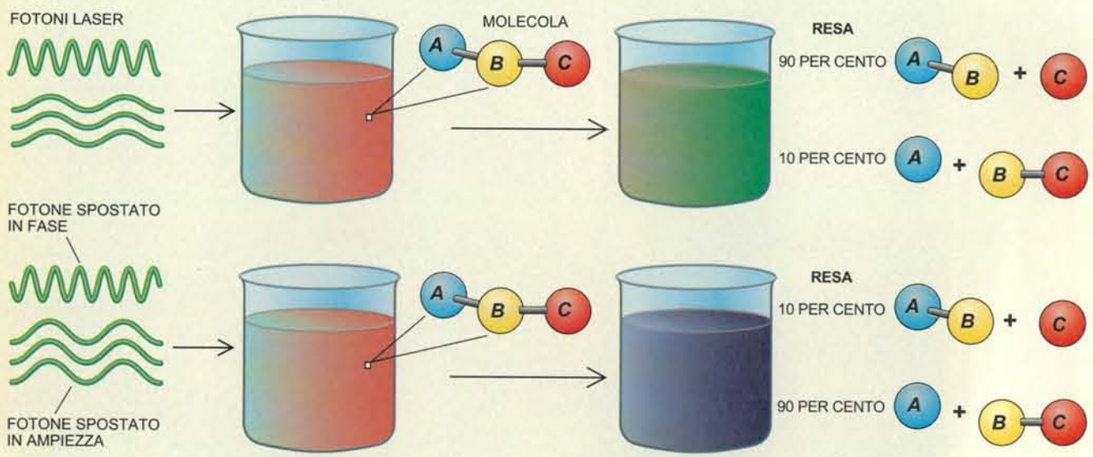
Questa forma di controllo coerente non richiede necessariamente l'impiego di un fotone associato a tre fotoni di energia pari a un terzo del primo. La meccanica quantistica permette invece di controllare in maniera molto generale la probabilità che avvenga una particolare reazione se ciascuno dei due cammini corrisponde all'assorbimento di un numero pari o di un numero dispari di fotoni. Per esempio, Andre Bandrauk dell'Università di Sherbrooke nel Quebec ha dimostrato con modelli al calcolatore di poter controllare entro parametri molto ampi la fotodissociazione di una molecola di cloro in atomi eccitati e non eccitati quando la molecola assorbe due fotoni da un fascio laser e quattro fotoni - ciascuno di energia pari a metà dei precedenti - dal secondo fascio. Analogamente, noi abbiamo dimostrato che è possibile sfruttare un fotone, in congiunzione con altri due fotoni di energia pari a metà del primo, per controllare la direzione assunta dalle molecole quando lasciano la regione di reazione. La possibilità di esercitare una simile regolazione potrebbe facilitare la separazione dei prodotti e quindi migliorare l'efficienza della reazione.

Sebbene i princìpi di base del controllo di una reazione con luce coerente si applichino a un'ampia gamma di molecole isolate, vi sono almeno due ostacoli a un loro sfruttamento immediato su vasta scala. Il primo è che l'efficienza del controllo con il laser si riduce considerevolmente quando le onde luminose o la funzione d'onda molecolare hanno fasi mal definite. Una perdita della definizione di fase avviene soprattutto a causa di collisioni fra le molecole, che si fanno più frequenti in condizioni di alta temperatura e pressione come quelle che si impiegano spesso nella pratica industriale. Occorreranno ulteriori ricerche per poter introdurre il controllo coerente nell'industria; per ora la sua applicazione deve limitarsi ad ambienti opportunamente progettati o a classi limitate di reazioni. Per esempio, la tecnologia attuale funziona bene con i gas diluiti, nei quali le collisioni fra molecole avvengono con frequenza relativamente bassa.

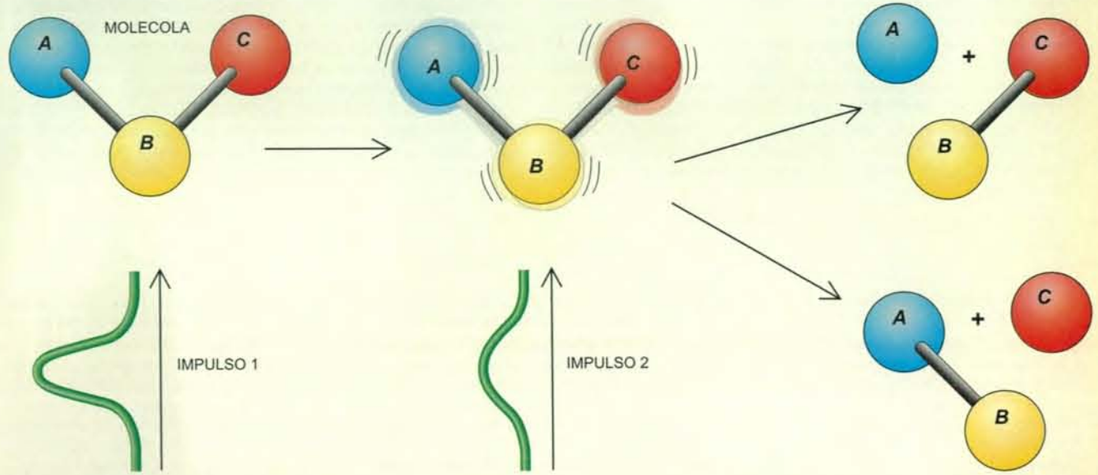
Il secondo principale ostacolo, che però comincia ad apparire superabile, riguarda la fase della luce laser. Date due sorgenti laser qualsiasi, generalmente non si conosce fino a che punto la luce della prima è in fase con quella della seconda. Inoltre sulla differenza di fase influiscono eventuali instabilità dell'apparecchiatura. Una differenza di fase instabile fra i due laser riduce il grado di interferenza e le possibilità di controllo.

L'impiego di sofisticate tecniche ottiche si rivela prezioso per superare questi problemi di fase. Per esempio, si potrebbero generare fotoni facendo passare luce di una singola frequenza attraverso un particolare materiale, che verrebbe così indotto a emettere luce a una frequenza diversa. Con questo processo si otterrebbero due campi luminosi aventi una relazione di fase ben definita. Si potrebbero controllare ulteriormente le differenze di fase fra le due sorgenti di luce rallentando temporaneamente un fascio rispetto all'altro.

Un altro modo per eludere i problemi di fase, sui quali si sono concentrate molte recenti ricerche, si basa sull'impiego di intensi fasci laser. Insieme con Zhidang Chen dell'Università di Toron-



Si può ottenere una dissociazione chimica controllata se un composto viene irradiato simultaneamente da due fasci laser, uno dei quali ha fotoni di energia maggiore dell'altro. Per esempio, la molecola *ABC* può dissociarsi se assorbe un fotone di una certa energia, oppure tre fotoni ciascuno di energia pari a un terzo del precedente. Le funzioni d'onda associate all'eccitazione da parte di ciascun tipo di fotone subiscono interferenza quantistica. Il grado di interferenza - e di conseguenza la resa dei prodotti - può essere controllato regolando l'ampiezza e la fase relative della luce laser.



La resa dei prodotti di una reazione può essere controllata anche mediante una strategia che impiega due impulsi di luce laser. Il primo impulso impartisce moto vibrazionale e rotazionale a una molecola, ponendola in un cosiddetto stato di sovrapposizione; il comportamento dinamico che essa segue dipende dalle caratteristiche della molecola stessa e del laser. Il secondo impulso provoca la dissociazione della molecola. La resa dei diversi prodotti può essere controllata variando l'intervallo da impulso a impulso e modificando opportunamente le frequenze dei fotoni che costituiscono gli impulsi.

Interferenza e controllo coerente

L'aspetto forse più strano della meccanica quantistica è che, in certe circostanze, la materia ha un comportamento ondulatorio, e in particolare mostra il fenomeno dell'interferenza. Dato che questa proprietà è essenziale per comprendere la capacità dei laser di controllare una reazione chimica, può essere interessante riportare alcuni degli aspetti matematici e dei concetti quantistici più tecnici che stanno alla base del fenomeno.

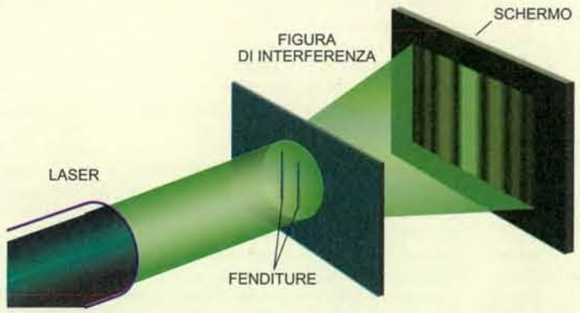
L'interferenza nasce dal modo in cui le onde si sommano. La regola per combinare più onde è quella di sommare le loro ampiezze e poi elevare il risultato al quadrato. Si consideri l'interferenza di due onde le cui ampiezze, a un certo istante e in una data posizione, sono a e b. Le intensità delle due onde sono a^2 e b^2. L'ampiezza combinata, c, è la somma $c = a + b$, e l'intensità combinata è $c^2 = (a + b)^2 = a^2 + b^2 + 2ab$.

Si noti che l'intensità combinata non è semplicemente la somma delle intensità di ciascuna onda (che sarebbe $a^2 + b^2$), ma è presente anche il termine $2ab$; se a e b sono entrambi positivi o entrambi negativi, questo termine è positivo. L'intensità c^2 risultante è dunque maggiore della semplice somma delle intensità di ciascuna onda: in questo caso si dice che l'interferenza è costruttiva. Se invece a è positivo e b è negativo (o viceversa), il termine corrispondente all'interferenza è negativo, e l'intensità risultante è minore della somma delle singole intensità. L'interferenza in questo caso viene detta distruttiva.

La variazione dell'intensità prodotta dall'interferenza di due onde luminose può essere osservata mediante il celebre esperimento delle due fenditure, nel quale un fascio di luce coerente viene fatto passare attraverso due fenditure e proiettato su uno schermo. Le regioni che appaiono illuminate sullo schermo sono quelle in cui si verifica interferenza costruttiva tra i fasci di luce che fuoriescono dalle due fenditure; le regioni scure sono dovute all'interferenza distruttiva. Le intensità intermedie hanno origine dalla combinazione delle zone luminose e scure che si sovrappongono sullo schermo.

Si immagini ora di sostituire la luce con particelle come elettroni, atomi o molecole. Secondo la meccanica classica, si dovrebbe vedere una figura sullo schermo consistente in due forme quasi rettangolari, che corrisponderebbero ai due fasci di particelle emergenti direttamente dalle fenditure. In realtà - e questo è un effetto essenzialmente quantistico - si può osservare una figura nella quale sono evidenti frange di interferenza. Ciò significa che le particelle possono avere un comportamento ondulatorio (se sono esse stesse «coerenti», vale a dire ottenute in modo che abbiano funzioni d'onda ben definite). Non vi è assolutamente modo di spiegare queste osservazioni nell'ambito di una teoria classica delle particelle.

Per questa ragione, una descrizione quantistica corretta della dinamica delle particelle implica una funzione d'onda che, come quella associata alle onde luminose, viene descritta da un'ampiezza e da una fase. Nell'esperimento delle due fenditure applicato alle particelle, le funzioni d'onda quantistiche che arrivano allo schermo dopo essere transitate attraverso le fenditure interferiscono l'una con l'altra. Un fattore significativo è costituito da un'altra caratteristica bizzarra del mondo quantistico: l'interferenza è dovuta al fatto che non sappiamo attraverso quale fenditura siano passate le particelle. Se registrassimo questa informazione, le frange di interferenza sparirebbero.



Quando si fa passare un fascio di luce coerente attraverso due fenditure si producono frange di interferenza; anche corpuscoli come quelli costituiti da molecole possono interferire in modo analogo.

L'esperimento condotto con le due fenditure esemplifica il fondamentale principio quantistico secondo il quale è possibile far interferire due o più cammini dotati della proprietà di conservazione della fase che una molecola può seguire procedendo verso un certo stadio finale. Nel caso dell'esperimento con un fotone associato a tre fotoni meno energetici - di cui si parla nel corpo dell'articolo - non si conosce quale dei due possibili cammini di eccitazione conduca allo stadio finale osservato; pertanto si realizza un'interferenza fra i cammini. Questa interferenza indotta otticamente è alla base del controllo di processi molecolari mediante radiazione coerente.

to, abbiamo dimostrato che, se si utilizzano simili laser, non è più necessario che la radiazione abbia fasi ben definite e accuratamente regolate. Inoltre i metodi che sfruttano campi intensi consentono potenzialmente di aumentare la resa assoluta della reazione e di evitare effetti indesiderati dovuti alle collisioni. Una particolare tecnica sperimentale utilizzata di recente al Weizmann Institute of Science in Israele da Irit Sofer, Alexander Shnitman, Ilya Golub, Amnon Yogev e noi dimostra che è possibile controllare i diversi prodotti della dissociazione di molecole di sodio dimero.

Dato che l'interferenza fra i cammini di reazione è fondamentale per ottenere il controllo sui prodotti, qualsiasi configurazione laser che induca interferenza può servire ai nostri scopi. Anziché proiettare sul bersaglio due fasci continui, si possono utilizzare impulsi ultrabrevi di luce laser. I laser attuali possono generare «lampi» di soli 10^{-14} secondi; a differenza di una radiazione continua, un impulso luminoso è composto da un insieme di frequenze distinte, e quindi da una collezione di fotoni di energie diverse. Gli impulsi possiedono anche una proprietà che può apparire controintuitiva: più il lampo è breve, più è ampio l'intervallo di energie in esso contenute.

Questa proprietà ha un ruolo fondamentale nei metodi che sfruttano laser impulsati per controllare il risultato delle reazioni chimiche. Dato che comprende un intervallo di energie, un impulso può indurre moto (per esempio vibrazionale o rotazionale) in una molecola, il che a sua volta influenza il modo in cui essa interagisce con gli altri impulsi luminosi. Di solito una molecola si trova a un livello energetico specifico (quantizzato): essa risiede in un cosiddetto stato stazionario e tende a rimanervi nel tempo. Perché la molecola subisca cambiamenti dinamici, deve trovarsi simultaneamente in diversi livelli energetici. Un simile insieme di livelli energetici è chiamato stato di sovrapposizione, e la funzione d'onda che lo descrive è la somma delle funzioni d'onda che rappresentano gli stati stazionari delle diverse energie. Per ottenere questo stato si proietta su una molecola un impulso di luce coerente; il comportamento dinamico della molecola dipende allora dalla natura dell'impulso luminoso e dalla sua interazione con la molecola stessa. Possiamo perciò influenzare questo comportamento modificando il contributo relativo delle frequenze che compongono l'impulso.

Diversi ricercatori hanno preso le mosse da queste idee, in particolare Stuart A. Rice dell'Università di Chicago, David J. Tannor della Notre Dame University, Herschel Rabitz della Princeton University, Ronnie Kosloff della Hebrew University di Gerusalemme e Kent R. Wilson dell'Università della California a San Diego. I loro risultati indicano che per controllare in modo ottimale il comportamento dinamico di una molecola è necessario un insieme complesso e preciso di frequenze, ma per dissociarla in maniera controllata spesso basta un'approssimazione dell'impulso ideale.

Sebbene un singolo impulso luminoso possa indurre cambiamenti dinamici in una molecola, di per sé non consente di controllare attivamente la resa di una reazione chimica. Un'idea proposta originariamente da Rice e Tannor e poi sviluppata da noi in collaborazione con Tamar Seideman, ora al National Research Council of Canada, permette invece di esercitare un controllo tramite gli impulsi luminosi. Specificamente, occorre impiegare una sequenza di due impulsi: il primo pone la molecola in uno stato di sovrapposizione che specifica come essa reagirà all'impulso seguente; il secondo spezza la molecola in prodotti differenti.

Sebbene a prima vista non appaia così, questa tecnica è simile a quella che impiega laser non impulsati, in quanto responsabile del controllo è l'interferenza quantistica fra le funzioni d'onda. L'interferenza fra le funzioni d'onda molecolari, tuttavia, è ora prodotta dalle diverse frequenze contenute nei due impulsi luminosi incidenti sulla molecola. L'interferenza, e quindi la resa dei prodotti sintetizzati, può essere facilmente alterata variando sia l'intervallo fra i due impulsi sia le frequenze che costituiscono il primo impulso laser. Pertanto, a differenza degli esperimenti con i laser non impulsati - nei quali i prodotti si formano in maniera continuativa - i laser impulsati ci offrono il vantaggio di poter usare il tempo come variabile sperimentale.

In effetti, studi al calcolatore eseguiti da Izhak Levy, in precedenza al Weizmann Institute, e da noi mostrano che le possibilità di controllo sono potenzialmente amplissime. In un'analisi della dissociazione di molecole biatomiche, abbiamo dimostrato che la resa può essere variata, a seconda della regolazione dei laser, in modo che il prodotto desiderato rappresenti dal 3 al 95 per cento circa della resa totale. In pratica si può annullare completamente un processo o favorirlo a esclusione di tutti gli altri. Nel caso di molecole poliatomiche, il controllo esercitabile non è così ampio, ma comunque rimane considerevole. Per esempio abbiamo applicato con successo questa tecnica alla dissociazione dell'acqua monodeuterata (HOD) - costituita da idrogeno, ossigeno e deuterio - in modo da produrre quantità controllabili di H + OD o di D + OH.

Una delle prime applicazioni pratiche del controllo delle reazioni chimiche con il laser riguarderà l'industria farmaceutica. I chimici che lavorano in questo settore devono badare che il prodotto della reazione adotti una conformazione specifica. Spesso infatti la stessa molecola può esistere in due forme, dette enantiomeri, che sono immagini speculari l'una dell'altra: molecole di questo tipo vengono definite chirali. L'industria farmaceutica presta molta attenzione nel sintetizzare composti con la giusta chiralità perché spesso solo uno degli enantiomeri è biologicamente attivo, mentre l'altro è inattivo o addirittura dannoso.

Il controllo con il laser potrebbe essere una soluzione per ottenere il risultato voluto. Abbiamo esaminato la dissociazione di un composto che dividendosi può dare origine a prodotti destrogiri e levogiri: chiamiamolo sostanza ABA', dove A e A' sono enantiomeri. I prodotti della reazione possono essere A e BA' o A' e BA. Dato che ABA' è altamente simmetrica, la dissociazione tradizionale della molecola per assorbimento di luce non ha un esito preferenziale: ne risulta una resa eguale di A e A'. I nostri studi dimostrano però che in certe condizioni (in particolare in presenza di un debole campo magnetico) si può sfruttare la tecnica dei due impulsi per controllare la resa degli enantiomeri e sintetizzare così A anziché A'.

I procedimenti basati sull'interferenza quantistica possono fare di più che consentire il controllo delle reazioni chimiche: possono essere utilizzati per sviluppare tecnologie interamente nuove. Per esempio, il loro impiego potrebbe permettere di selezionare uno stato energetico particolare dei prodotti di reazione; a loro volta, questi ultimi potrebbero generare luce laser di frequenze non ottenibili con i dispositivi attuali. Ancora più interessante è la proposta di Paul B. Corkum del National Research Council of Canada, che prevede di utilizzare effetti di interferenza per costruire laser capaci di emettere impulsi di luce ultrabrevi, dell'ordine di 10^{-16} secondi. È un valore pari a circa un decimo della durata degli impulsi generati dai migliori laser in uso oggi.

Insieme con Gershon Kurizki del Weizmann Institute, abbiamo proposto di sfruttare l'interferenza quantistica per regolare il flusso di elettroni nei semiconduttori. Si possono individuare due cammini lungo i quali l'atomo donatore perde un elettrone assorbendo luce, ed è possibile fare in modo che questi cammini interferiscano. Il controllo dell'interferenza implica che sia possibile regolare la direzione degli elettroni espulsi, e quindi della corrente elettrica. Ne risulterebbe un interruttore ottico superveloce, con un tempo di risposta forse dell'ordine di 10^{-12} secondi, molte volte migliore di quello degli interruttori attuali. Prove sperimentali della fattibilità di un simile controllo direzionale sono state ottenute da Boris Zeldovich, che attualmente lavora alla University of Central Florida, in sensori fotoelettrici, da Corkum in dispositivi a semiconduttore e da Elliott in atomi che vengono ionizzati dalla luce.

L'avvento della meccanica quantistica ha segnato a suo tempo un punto di svolta nella comprensione della natura, ma ora stiamo superando il ruolo di semplici osservatori passivi. Via via che ci avviciniamo al XXI secolo, diventa sempre più chiaro che possiamo applicare i princìpi della meccanica quantistica in direzioni totalmente impreviste, che potranno fornirci un controllo senza precedenti sui processi atomici, molecolari ed elettronici.

BIBLIOGRAFIA

TANNOR D. J. e RICE S. A., *Coherent Pulse Sequence Control of Product Formation in Chemical Reactions* in «Advances in Chemical Physics», 70, parte 1, pp. 441-523, 1988.

CHEN C., YIN Y.-Y. ed ELLIOTT D. S., *Interference between Optical Transitions* in «Physical Review Letters», 64, n. 5, 29 gennaio 1990.

SHAPIRO M. e BRUMER P., *Controlled Photon Induced Symmetry Breaking Chiral Molecular Products from Achiral Precursors* in «Journal of Chemical Physics», 95, n. 11, 1 dicembre 1991.

LU S.-P., PARK S. M., XIE Y. e GORDON R. J., *Coherent Laser Control of Bound-to-Bound Transitions of HCl e CO* in «Journal of Chemical Physics», 96, n. 9, 1 maggio 1992.

SHAPIRO M. e BRUMER P., *Coherent and Incoherent Laser Control of Photo Chemical Reactions* in «International Reviews in Physical Chemistry», 13, n. 2, settembre 1994.

BRUMER P. e SHAPIRO M., *Coherence Chemistry: Controlling Chemical Reactions with Lasers* in «Accounts of Chemical Research», 22, n. 12, dicembre 1994.

Le basi genetiche del cancro

In alcune forme di tumori si è osservato che un accumulo di mutazioni genetiche può rendere maligne le cellule normali e aumentare l'invasività delle cellule neoplastiche

di Webster K. Cavenee e Raymond L. White

I pazienti colpiti da un tumore hanno l'impressione di essere stati invasi da una forza aliena; e tuttavia le neoplasie hanno origine nei nostri stessi tessuti. In effetti, oggi prove consistenti indicano che i tumori generalmente derivano da una singola cellula che viene modificata radicalmente da una serie di alterazioni genetiche.

Una cellula normale ha una forma ben definita e si inserisce perfettamente nella schiera ordinata delle cellule che la circondano. Reagisce agli imperativi del proprio ambiente, dando origine a cellule figlie solamente quando il risultato dei segnali stimolatori e inibitori provenienti dall'esterno favorisce la divisione cellulare. Ma il processo di duplicazione, o accrescimento, porta con sé il pericolo costante di mutazioni genetiche: cambiamenti casuali che possono compromettere i meccanismi regolatori di una cellula. Se avviene una determinata mutazione, la cellula appena danneggiata, che può conservare il suo aspetto normale ed essere solo leggermente meno reattiva ai messaggi provenienti dall'esterno, può talvolta andare incontro a una divisione cellulare imprevista.

Col tempo, un accumulo di danni genetici può far sì che una cellula figlia diventi insensibile agli stimoli esterni e presenti segni di malignità. In particolare essa perde la forma e i confini che le sono propri, cessa di rispondere ai segnali inibitori della crescita e acquisisce la capacità di proliferare in maniera incontrollata. La massa risultante, a sua volta, può comprimere e danneggiare i tessuti sani circostanti. Ma la conseguenza peggiore è il fatto che le cellule tumorali possono superare le barriere che separano un organo dall'altro e metastatizzare, ovvero stabilire nuove colonie in siti lontani.

Studi eseguiti negli ultimi vent'anni hanno cominciato a identificare molti dei geni che prendono parte in questa progressione dalla normalità al cancro. Le ricerche in corso stanno confermando e ampliando le prime ipotesi secondo le quali il cancro si svilupperebbe innanzitutto a causa di danni irreversibili a particolari classi di geni contenuti nelle cellule; stanno anche mettendo a disposizione nuovi elementi in base ai quali sarà possibile migliorare la diagnosi e la terapia dei tumori.

Il quadro che emerge dallo studio della progressione tumorale riflette una convergenza di diverse linee di ricerca, la più antica delle quali consiste nella minuziosa osservazione delle cellule al microscopio. Nel 1914, per esempio, il citologo tedesco Theodor Boveri aveva concluso da queste osservazioni che le cellule neoplastiche hanno cromosomi anomali e che qualsiasi evento che causasse simili aberrazioni avrebbe portato alla comparsa del cancro.

Le osservazioni al microscopio divennero alquanto più specifiche dopo il 1970, quando nuove tecniche di colorazione, oltre ad apparecchiature perfezionate, permisero di distinguere ciascuna delle 23 coppie di cromosomi che collettivamente contengono tutti i geni necessari per specificare la costituzione di un essere umano. (Tutte le cellule umane, eccetto gli spermatozoi e le cellule uovo, hanno due serie di cromosomi, una ereditata dal padre e una dalla madre.) Ciascun cromosoma si colora in regioni specifiche e viene così contrassegnato da una serie caratteristica di bande chiare e scure, una sorta di codice a barre che lo distingue da tutti gli altri.

Confrontando i cromosomi colorati di cellule normali con quelli di cellule tumorali, si sono notati molti segni di aberrazioni genetiche nei tumori. I cromosomi delle cellule neoplastiche erano spesso spezzati, e alcune parti erano congiunte ad altri cromosomi. Singoli cromosomi erano presenti in molteplici copie, invece delle normali due. Interi cromosomi, o talvolta loro segmenti interni, sembravano essere totalmente scomparsi. Purtroppo, fino agli anni ottanta non sono stati generalmente disponibili gli strumenti necessari per stabilire se le anomalie riscontrate nei cromosomi fossero responsabili del cancro, oppure costituissero un effetto collaterale del suo sviluppo.

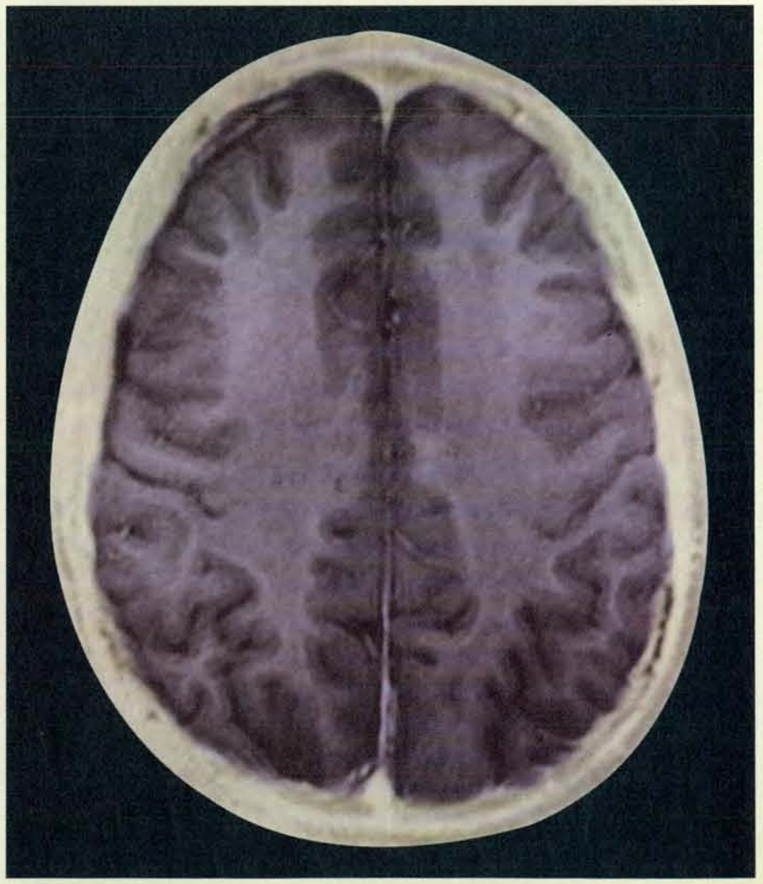
La teoria dei «due colpi»

Indizi di natura del tutto differente sul fatto che i geni avessero un ruolo ben preciso venivano dall'osservazione che in alcune famiglie allargate vi è un'incidenza particolarmente alta di certi tipi di cancro. Quando particolari malattie ricorrono in una famiglia in maniera prevedibile, di solito il responsabile è un difetto ereditario.

Tuttavia la scoperta che alcuni tumori potessero apparentemente essere ereditari sollevava anche alcune domande che lasciavano perplessi. Un difetto genetico trasmesso a un bambino attraverso uno spermatozoo o una cellula uovo dovrebbe essere presente in ogni cellula del suo organismo. Allora, perché le persone con neoplasie ereditarie sviluppano tipicamente solo uno o alcuni tumori e solo in determinati organi e tessuti? Inoltre, l'esistenza di tumori familiari significa necessariamente che la malattia sporadica (non familiare), che è molto più comune, ha anch'essa una base genetica? Oppure i tumori sporadici hanno origine da processi completamente diversi da quelli ereditari?

Una proposta avanzata nel 1971 da Alfred G. Knudson, Jr., ora al Fox Chase Cancer Center di Filadelfia, sembrava dare risposta a entrambe le domande, benché siano occorsi circa 10 anni perché le sue idee trovassero ampia accettazione. Knudson aveva riflettuto sulle cause del retinoblastoma, una rara malattia dell'infanzia in cui tumori maligni si sviluppano nella retina prima dei sei anni. Notò che qualche volta la neoplasia compariva in entrambi gli occhi, ma in genere veniva colpito un solo occhio. Inoltre i bambini che erano affetti da tumore bilaterale spesso avevano parenti stretti che, a loro volta, erano stati colpiti dal retinoblastoma.

Un'analisi statistica che paragonava l'età di insorgenza delle due forme tumorali mostrò che il tipo bilaterale veniva di solito diagnosticato in età più precoce di quello monolaterale. Inoltre la forma delle curve di distribuzione delle età portò Knudson a ipotizzare che il retinoblastoma derivasse da due difetti cellulari che insorgevano in tempi separati. Nella malattia bilaterale il primo difetto era probabilmente ereditario e presente in tutte le cellule dell'organismo fin dal concepimento. Nella forma monolaterale il primo difetto presumibilmente insorgeva durante lo sviluppo o in seguito, e forse esclusivamente nelle cellule della retina. In entrambi i casi, tuttavia, il tumore si sviluppava solo se il primo difetto in



In soli tre mesi un tumore cerebrale inizialmente invisibile in una tomografia (*a sinistra*) è progredito fino a coprire un'area estesa di un emisfero (*in blu a destra*). Il paziente, il cui sintomo iniziale era uno spasmo incontrollabile in un occhio, morì due mesi dopo la seconda tomografia. Dati recenti indicano che i tumori cerebrali e altre neoplasie insorgono quando mutazioni genetiche multiple si combinano, eliminando in una singola cellula i normali freni alla proliferazione, all'invasività e al movimento.

una cellula retinica veniva successivamente accompagnato da un secondo e indipendente difetto. La teoria «dei due colpi» di Knudson, come viene frequentemente chiamata, si è rivelata essenzialmente corretta per tutti i tipi di cancro, e non solo per il retinoblastoma, sebbene in molti casi occorrano più di due colpi.

La necessità di due eventi separati (oggi si sa che si tratta di danni ai geni) spiega perché gli individui di famiglie suscettibili non siano invasi da tumori in tutte le parti dell'organismo: la trasmissione ereditaria di un solo difetto genetico predispone una persona al cancro, ma non lo causa direttamente; è necessario un secondo evento. È stata confermata anche l'intuizione di Knudson che le cause dei casi sia sporadici sia familiari siano da ricercare nelle medesime anomalie biochimiche. Ma già negli anni settanta le sue teorie giustificavano l'idea che ricerche dirette alla scoperta di aberrazioni genetiche e cellulari in rare neoplasie familiari potessero far luce sui processi che causano i tumori sporadici.

Gli oncogèni diventano protagonisti

Mentre diversi ricercatori si concentravano sugli aspetti genetici delle neoplasie familiari, altri, sempre convinti che i geni fossero alla base dei tumori, seguirono una via alquanto diversa per trovare geni correlati al cancro. Si sapeva da molti anni che certi virus provocano tumori negli animali. Questo collegamento aveva ispirato un gran numero di ricerche dirette a identificare i geni che causavano le forme tumorali e che venivano trasmessi dai virus e a stabilire quali geni dell'ospite fossero coinvolti. Questi lavori rivelarono, sorprendentemente, che i geni implicati nelle neoplasie erano spesso forme alterate di geni umani che i virus avevano «fatto propri» nel passare da un ospite all'altro. In altri casi, i virus attivavano geni dell'ospite che normalmente erano silenti.

Le versioni normali dei geni «rapiti» e di quelli attivati - oggi chiamati proto-oncogèni - specificano la composizione di proteine che favoriscono la duplicazione cellulare. Vi sono diverse varietà di questi geni promotori della crescita. Alcuni specificano le sequenze amminoacidiche di recettori che sporgono dalla superficie cellulare e si legano a molecole chiamate fattori di crescita. Quando sono legati a questi fattori, i recettori emettono un segnale intracellulare che dà inizio alla duplicazione delle cellule. Altri geni di questo gruppo codificano per proteine che si trovano all'interno della cellula e regolano la propagazione del segnale di crescita intracellulare, mentre altri ancora codificano per proteine che controllano la divisione cellulare.

La scoperta che i geni virali avevano controparti umane fece balenare l'interessante possibilità che i tumori umani - compresi quelli non causati dai virus, che sono la maggioranza - potessero avere origine da mutazioni che convertono proto-oncogèni utili in forme cancerogene, ovvero oncogèni. Coerentemente con questa idea, gli studi indicarono che l'alterazione di una sola copia, o allele, dei proto-oncogèni era sufficiente a trasformare - rendendoli neoplastici - alcuni tipi di cellule in coltura. Alcune mutazioni dominanti fanno sì che le cellule producano in eccesso una proteina normale o ne sintetizzino una forma aberrante iperattiva. In ogni caso il risultato è un aumento dei segnali stimolatori all'interno della cellula, anche quando non vi sono segnali di questo tipo provenienti dall'esterno.

Studi successivi confermarono il ruolo degli oncogèni, ma complicarono anche il quadro. In particolare, nel 1982 e nel 1983, ricercatori francesi e statunitensi condussero studi simili ai primi esperimenti sulle colture cellulari, ma con una differenza importante. Dato che le cellule normali non crescono a tempo indefinito in una piastra di coltura, quei primi lavori si erano basati su cellule di roditore che avevano una capacità particolare di proliferare per lungo tempo in coltura. Per eliminare questa interferenza che poteva causare confusione, François Cuzin dell'Università di Nizza, Robert A. Weinberg del Massachusetts Institute of Technology e H. Earl Ruley, allora al Cold Spring Harbor Laboratory nello Stato di New York, si chiesero se oncogèni singoli potessero anch'essi trasformare cellule normali di roditore.

Essi trovarono che dovevano essere presenti mutazioni in almeno due proto-oncogèni e che solo particolari combinazioni di mutazioni provocavano neoplasie. Questi risultati indicavano che i singoli oncogèni, in linea teorica assai potenti, non erano in grado di per sé di causare tumori. Fu allora varato un ampio programma per stabilire se i tumori umani recassero alterazioni negli oncogèni in grado di trasformare le cellule in coltura.

Per un certo tempo parve che gli oncogèni potessero spiegare la maggior parte dei casi di cancro. Questa opinione fu rafforzata dalla scoperta di oltre dieci di questi geni in tumori umani. I risultati, tuttavia, furono in ultima analisi deludenti: risultò che solo circa il 20 per cento dei tumori umani recava singole alterazioni fra quelle previste, e nessuno di essi mostrava le coppie di mutazioni cooperative osservate nelle cellule in coltura. Sempre a quell'epoca, si scoprì inoltre che i geni mutanti responsabili della predisposizione nei confronti di un cancro familiare non erano oncogèni. Si disponeva quindi di validi indizi che facevano pensare che l'intera storia non fosse ancora stata rivelata.

Il ruolo dei geni oncosoppressori

Già prima che questi fatti suscitassero l'attenzione dei ricercatori cominciavamo a sospettare che danni a un diverso tipo di geni potessero avere un ruolo significativo nel cancro. Questi geni avevano preso il nome di oncosoppressori perché molti di essi codificano per proteine che inibiscono la duplicazione cellulare. Contrariamente alle mutazioni che attivano oncogèni, le mutazioni di questi geni - pensavamo - dovevano essere recessive, ossia dovevano influenzare il funzionamento della cellula solo quando entrambi gli alleli erano danneggiati o mancanti. Per verificare questa idea ci affidammo a una nuova tecnologia che avevamo messo a punto per lo scopo più generale di studiare la trasmissione ereditaria di geni e cromosomi in famiglie allargate (si veda l'articolo *La mappatura dei cromosomi mediante marcatori genetici* di Ray White e Jean-Marc Lalouel in «Le Scienze» n. 236, aprile 1988).

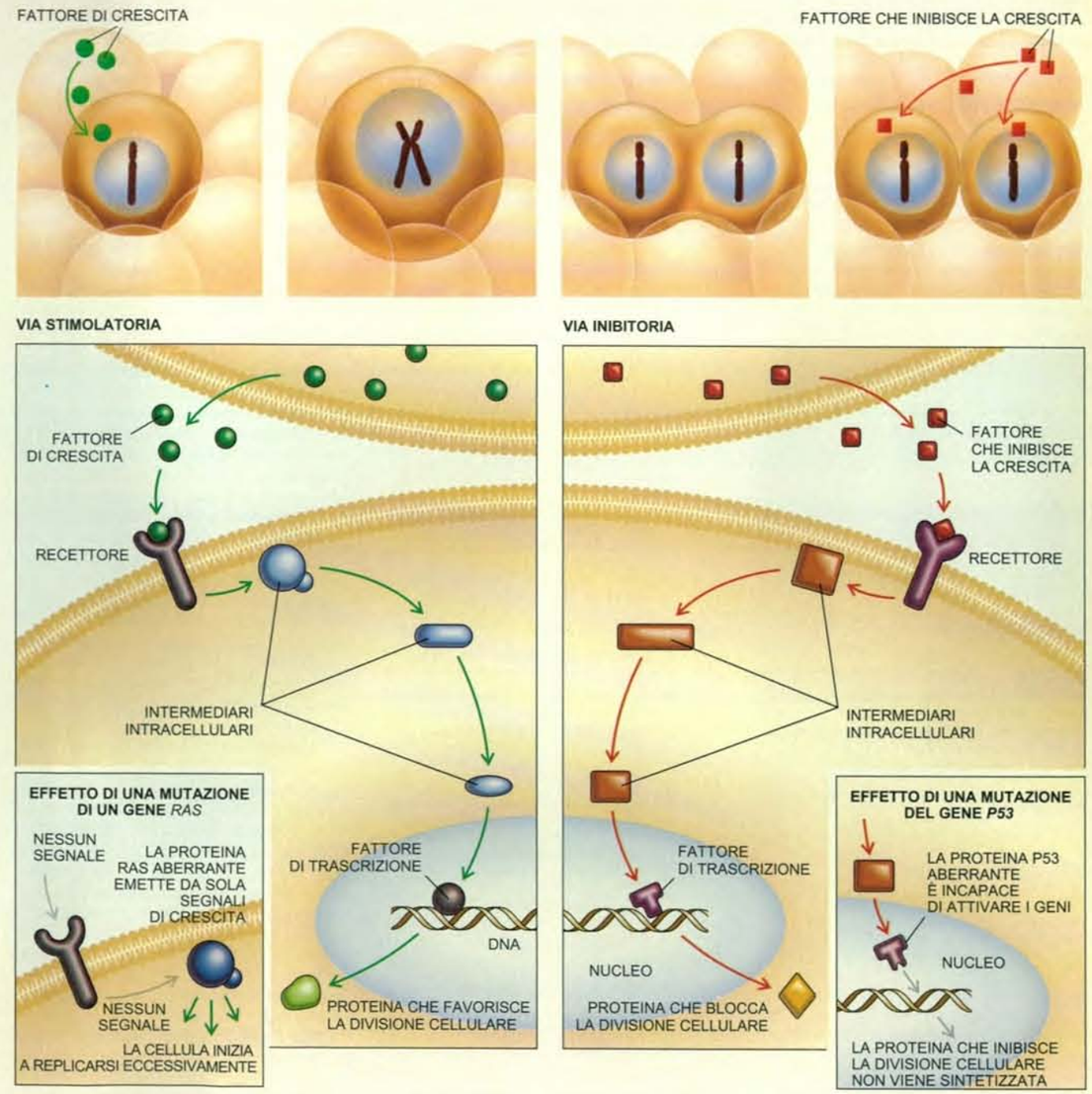
All'inizio degli anni ottanta, un periodo in cui lavoravamo insieme all'Università dello Utah, comprendemmo che la nostra tecnica - che consisteva nell'individuare marcatori genetici (segmenti identificabili di DNA) nei tessuti - poteva essere usata per determinare se segmenti di cromosomi presenti nelle cellule normali fossero assenti in un tumore. Per esempio, se una particolare regione di un cromosoma era soppressa in un tumore, potevamo individuare questa perdita osservando l'assenza di un marcatore che normalmente è associato a questa regione.

I nostri esperimenti furono diretti in base a risultati ottenuti precedentemente da Jorge J. Yunis dell'Università del Minnesota e Uta Francke della Yale University. Le loro ricerche indicavano che un gene sul cromosoma 13 poteva essere coinvolto nel retinoblastoma. Con la nostra tecnologia dei marcatori del DNA, riuscimmo a dimostrare nel 1983 che ampi segmenti del cromosoma 13 mancavano nelle cellule prelevate da retinoblastomi sia sporadici sia familiari. Questi nuovi elementi fornivano un sostegno all'idea che i due colpi ipotizzati da Knudson potessero consistere nella perdita fisica o funzionale di un allele di un gene, seguita dall'eliminazione o dal danneggiamento dell'allele normale.

Il DNA mancante sul cromosoma 13, oggi conosciuto come gene *RB* (da retinoblastoma), fu isolato da Stephen H. Friend del laboratorio di Weinberg nel 1986 (si veda l'articolo *La ricerca degli antioncogèni* di Robert A. Weinberg in «Le Scienze» n. 243, novembre 1988).

Studi successivi hanno dimostrato che la perdita recessiva del gene *RB* si ha anche in altri tipi di tumore. Per di più, si è ormai stabilito che l'inattivazione o la perdita di DNA è un passo fondamentale nella genesi di tutti i tipi di tumori solidi finora esaminati. I carcinomi della mammella, della prostata, del polmone, della vescica, del pancreas e molti altri sono caratterizzati dall'eliminazione o dall'alterazione di numerosi geni oncosoppressori.

Alla fine degli anni ottanta, quindi, si erano accumulate solide prove del fatto che mutazioni sia nei proto-oncogèni sia nei geni oncosoppressori potessero avere un ruolo nello sviluppo del cancro. Sembrava ragionevole ipotizzare che alcuni tipi di tumore fossero il risultato di una combinazione di queste mutazioni. Ma le mutazioni si accumulavano nella medesima cellula oppure alcune colpivano una cellula e altre cellule differenti? Secondo un modello della progressione tumorale proposto negli anni cinquanta da Leslie Foulds del Chester Beatty Research Institute di Londra e ampliato negli anni settanta da Peter C. Nowell dell'Università della Pennsylvania, se erano coinvolti en-



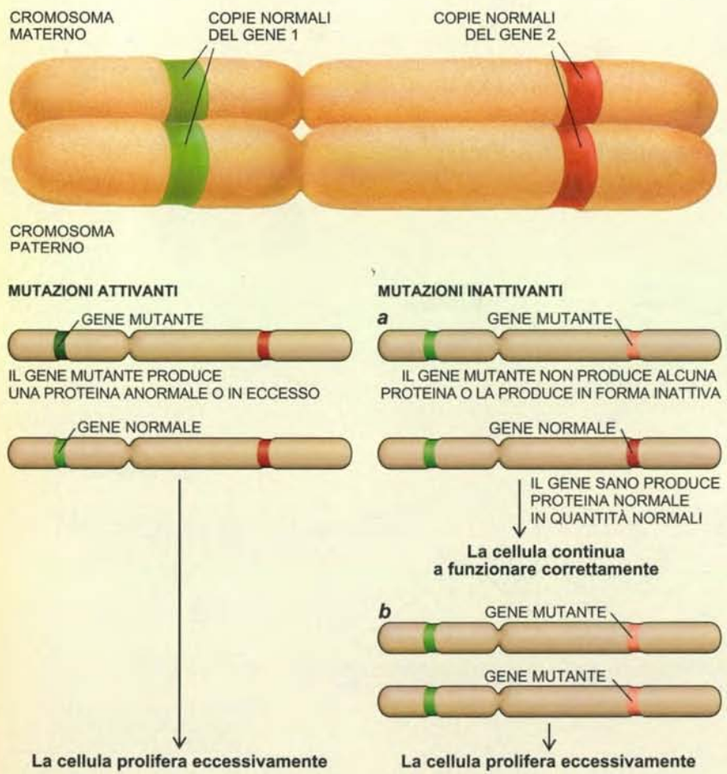
Una cellula normale si riproduce (*sequenza in alto*) in risposta a uno stimolo da parte di fattori di crescita esterni (*in verde*) e cessa di dividersi in risposta a fattori di inibizione (*in rosso all'estrema destra*). Perché avvenga ciascuna reazione, i segnali trasmessi dai fattori devono essere trasportati in profondità nella cellula bersaglio (*riquadri grandi*). Molti geni associati a tumori sono versioni anomale di quelli che codificano per proteine che intervengono nelle vie di stimolazione. I geni alterati, chiamati oncogèni, fanno sì che le proteine stimolatrici vengano prodotte in eccesso o siano troppo attive. In un esempio, una mutazione di un certo gene *ras* può portare alla sintesi di una proteina ras iperattiva (*particolare a sinistra*). Altri geni associati a tumori codificano per proteine che intervengono nelle vie di inibizione (*riquadro a destra*) e sono spesso chiamati oncosoppressori. Un danno a questi geni può favorire lo sviluppo del cancro se il difetto impedisce la sintesi o il corretto funzionamento delle proteine inibitrici, come accade in caso di mutazione del gene *p53* (*particolare a destra*).

trambi i tipi di mutazioni, essi avrebbero dovuto accumularsi in una sola cellula e nelle sue dirette discendenti.

In base a questo modello, si ritiene che una neoplasia insorga e diventi più pericolosa attraverso un processo chiamato evoluzione clonale; esso richiede in primo luogo che una singola cellula subisca una mutazione genetica che le permette di dividersi in condizioni nelle quali le cellule normali cesserebbero di duplicarsi.

Dato che le cellule che si dividono in maniera inappropriata copiano il proprio DNA e ne trasmettono una versione identica alla propria progenie, la generazione successiva di cellule reca le stesse alterazioni e mostra lo stesso comportamento inappropriato di crescita. In seguito una di queste cellule o delle loro discendenti subisce una mutazione che potenzia ulteriormente la sua capacità di eludere la regolazione normale, per esempio permettendole di attraversare il tessuto circostante ed entrare nel flusso circolatorio. Anche questa mutazione è trasmessa alle cellule figlie. La ripetizione del processo permette a una cellula di accumulare tutte le mutazioni che sono necessarie per andare a metastatizzare e colonizzare altri organi.

Se questa teoria fosse corretta, implicherebbe che la maggior parte delle cellule presenti in un tumore sia portatrice degli stessi difetti. In questo caso, una terapia capace di contrastare uno o più di questi difetti sarebbe efficace contro tutte, o quasi tutte, le cellule neoplastiche, caratteristica questa che è essenziale per debellare una neoplasia. Per questa e altre ragioni, ci siamo impegnati nel cercare di chiarire l'evoluzione clonale dei tumori. Uno degli autori (White) si è concentrato principalmente sul cancro del colon e l'altro (Cavenee) sui tumori cerebrali. Nel corso di questo lavoro abbiamo dovuto identificare molti dei geni coinvolti in tali tipi di cancro.



I geni sono ereditati a coppie, uno dalla madre e uno dal padre. A volte basta una mutazione di uno dei due per indurre in una cellula la trasformazione neoplastica (*a sinistra*), per esempio provocando la sintesi di una proteina che attiva un'eccessiva divisione cellulare. (Le mutazioni oncogeniche ricadono in questa categoria.) Altre volte devono essere alterate entrambe le copie, come quando viene inattivato il gene che codifica per una proteina che rallenta la divisione cellulare (*a destra*). Se una sola copia del gene è difettosa (*a*), l'altra può ancora sintetizzare la proteina; ma se entrambe non funzionano (*b*), si perde un importante freno allo sviluppo tumorale.

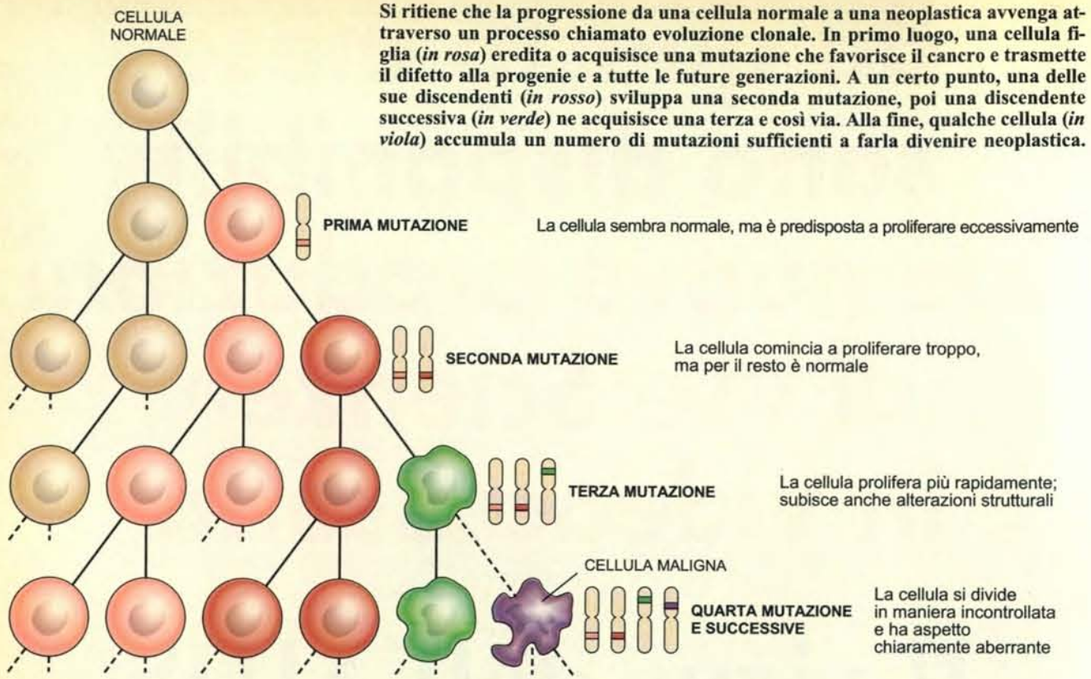
La genetica del cancro del colon

White si è interessato al cancro del colon anche perché di solito deriva da un precursore ben definito, l'adenoma (o polipo) del colon. Se il tumore si sviluppasse in maniera clonale, mutazioni insorte in una fase precoce del suo sviluppo dovrebbero essere presenti negli stadi più avanzati, e ciascuno stadio successivo sarebbe contrassegnato da mutazioni aggiuntive.

Per verificare sperimentalmente questa previsione, occorre ottenere campioni di tessuto nei vari stadi e paragonare i loro geni. Nel caso del cancro del colon è molto semplice prelevare alcuni campioni. Via via che l'adenoma, che inizialmente è microscopico, assume dimensioni più grandi e forma irregolare, diviene facilmente accessibile al gastroenterologo (il quale lo asporta a scopo terapeutico), e quindi allo sperimentatore.

Il cancro del colon era interessante per i nostri scopi anche perché erano state identificate, ed erano disponibili per lo studio, famiglie geneticamente predisposte a una rara malattia chiamata poliposi adenomatosa familiare. Negli individui colpiti, il colon è tappezzato da centinaia o migliaia di polipi alcuni dei quali hanno elevata probabilità di diventare maligni con il trascorrere degli anni. Evidentemente, un difetto ereditario in un gene - chiamato *APC* - era responsabile della formazione degli adenomi e, con il trascorrere del tempo, dello sviluppo del cancro del colon in questi pazienti. Sembrava anche possibile che un difetto del gene *APC* fosse uno dei primissimi passi, se non il primo, in molti casi di cancro del colon sporadico. Se fosse stato possibile isolare il gene, si sarebbe potuta verificare questa ipotesi e sarebbe stato disponibile almeno uno dei geni necessari per stabilire se il cancro del colon si sviluppa in maniera clonale.

Nel 1987 Mark Leppert del laboratorio di White all'Università dello Utah e Walter F. Bodmer e colleghi dell'Imperial Cancer Research Fund di Londra dimostrarono indipendentemente, servendosi della tecnologia dei marcatori genetici descritta in precedenza, che il gene *APC* si trova nella parte mediana del braccio lungo del cromosoma 5. Intense ricerche, spesso eseguite in collaborazione nel laboratorio di White e in quello di altri due studiosi - Yusuke Nakamura del Cancer Institute di Tokyo e Bert Vogelstein della Johns Hopkins University - finirono per rivelare la localizzazione esatta del gene. Le ricerche permisero di identificare anche diverse mutazioni ereditarie del gene *APC* che appaiono nei tumori del colon sia sporadici sia familiari. Questo lavoro ha quasi definito la prima fase nell'evoluzione del cancro del colon e ha fornito una ulteriore conferma della ipotesi che spesso i geni mutati nei casi



Si ritiene che la progressione da una cellula normale a una neoplastica avvenga attraverso un processo chiamato evoluzione clonale. In primo luogo, una cellula figlia (*in rosa*) eredita o acquisisce una mutazione che favorisce il cancro e trasmette il difetto alla progenie e a tutte le future generazioni. A un certo punto, una delle sue discendenti (*in rosso*) sviluppa una seconda mutazione, poi una discendente successiva (*in verde*) ne acquisisce una terza e così via. Alla fine, qualche cellula (*in viola*) accumula un numero di mutazioni sufficienti a farla divenire neoplastica.

sporadici e in quelli familiari sono esattamente gli stessi.

I gruppi di ricerca citati hanno scoperto anche che tutte le mutazioni correlate al cancro nel gene *APC* portavano alla sintesi di una proteina incompleta. Evidentemente le cellule potevano funzionare in modo relativamente normale se conservavano un allele *APC* non difettoso e quindi producevano una certa quantità di proteina APC completa. Ma se entrambi gli alleli erano danneggiati, spariva un freno indispensabile alla duplicazione cellulare. La funzione esatta del gene *APC* non è stata ancora chiarita ma, ora che esso è disponibile, i suoi compiti normali e il suo ruolo nella insorgenza del cancro dovrebbero essere ben presto definiti.

Difetti multipli

Le fasi che seguono immediatamente l'inattivazione del gene *APC* sono tuttora oscure. In molti casi, però, una mutazione successiva in un singolo allele di un particolare proto-oncogène sembra dirigere un adenoma verso la trasformazione neoplastica. Questo gene, come ha osservato Manuel Perucho lavorando al Cold Spring Harbor Laboratory, è uno dei numerosi geni *ras*. La proteina sintetizzata normalmente sotto il controllo di questo gene si colloca sotto la membrana cellulare e trasmette messaggi stimolatori dai recettori dei fattori di crescita ad altre molecole del citoplasma. La versione mutante non aspetta i segnali dall'esterno, ma genera autonomamente segnali di crescita.

Vogelstein e il suo gruppo hanno dimostrato che gli adenomi più grandi e i tumori del colon spesso recano solo copie mutate di due altri geni oncosoppressori: uno di essi è *p53*, che si trova sul cromosoma 17 ed è notoriamente coinvolto in svariati tipi di cancro. Il prodotto proteico normale di questo gene è attivo in diverse vie biochimiche, fra cui quelle che permettono alla cellula di riparare danni al DNA. L'altro è un gene - probabilmente *DCC* - che risiede sul cromosoma 18. *DCC* codifica per una proteina che appare sulla superficie cellulare e favorisce l'adesione tra le cellule del colon.

La scoperta che alterazioni del gene *APC* insorgono precocemente e persistono, mentre altre mutazioni si manifestano solo negli stadi avanzati, è coerente con la teoria dell'evoluzione clonale. Ma questa conclusione era in un primo tempo statistica e basata sull'esame di tessuti prelevati da molti pazienti diversi. Questo metodo non poteva dimostrare con certezza che le mutazioni apparse in una generazione di cellule vengano trasmesse a generazioni successive di queste stesse cellule. Un'altra strategia, tuttavia, ha fornito risultati più convincenti.

Qualche volta è possibile identificare al margine del tumore il polipo da cui è derivato il tumore stesso. Confrontando il DNA del polipo con quello tumorale adiacente, Vogelstein ha dimostrato che ogni danno da mutazione riscontrato nell'adenoma compariva anche nel tumore corrispondente, come ci si poteva attendere se quest'ultimo si fosse formato per evoluzione clonale. Inoltre il tumore includeva invariabilmente mutazioni che non erano presenti nell'adenoma, cosa anch'essa prevedibile se mutazioni aggiuntive fossero state responsabili dell'aumento di aggressività del cancro. Per esempio, alcuni adenomi recavano una mutazione nel gene *ras*, ma non un difetto in *p53*, mentre i tumori sviluppatisi da essi presentavano entrambe le mutazioni. Finora non vi sono prove certe del fatto che le mutazioni dei geni *ras*, *p53* e *DCC* debbano avvenire in un ordine particolare perché un adenoma diventi maligno, sebbene la mutazione di *ras* sembri spesso verificarsi per prima.

I tumori cerebrali svelano i loro segreti

Nonostante queste scoperte incoraggianti, gli studi sul cancro del colon avevano una grave limitazione. Per dimostrare realmente che un dato clone di cellule sta subendo alterazioni genetiche progressive, sarebbe necessario esaminare lo stesso tumore nel corso del tempo. Nel caso del cancro del colon, i tumori vengono quasi sempre rimossi non appena sono individuati. Questa pratica è logica da un punto di vista clinico, ma impedisce osservazioni continuative. La constatazione ha condotto Cavenee a cercare casi in cui la rimozione di un tumore è talvolta seguita dalla sua ricomparsa in forma più aggressiva nello stesso sito. Nel 1987, mentre lavorava al Ludwig Institute for Cancer Research presso la McGill University, egli e i suoi collaboratori scelsero di occuparsi degli astrocitomi, il tipo più comune di tumori cerebrali.

Nel cervello il cancro si comporta in maniera un po' diversa rispetto agli altri tessuti. In quest'organo le cellule neoplastiche non hanno bisogno di invadere il tessuto connettivo o di metastatizzare per essere letali; purtroppo la semplice proliferazione in un sito indispensabile per la sopravvivenza può a volte bastare per uccidere il paziente. Pertanto la maggior parte delle masse proliferative nel cervello ricadono sotto il nome di cancro. Il gruppo di Cavenee ha esaminato la progressione degli astrocitomi dalle fasi meno maligne a quelle più maligne, classificate in base alla dimensione e alla forma del tumore e alla struttura delle cellule che lo costituiscono.

Quando iniziarono questo lavoro nel 1987, i ricercatori del gruppo di Cavenee non disponevano dello schema delle alterazioni genetiche che stava cominciando a emergere nel caso del cancro del colon. Pertanto dovettero porre le basi per studi futuri di singoli pazienti. Essi ottennero tumori da molti pazienti diversi, li raggrupparono a seconda degli stadi di progressione della malattia e confrontarono le alterazioni genetiche riscontrate in ogni stadio.

Nei quattro anni successivi il gruppo compì notevoli progressi. Constatò, per esempio, che i tumori di ogni stadio presentavano mutazioni inattivanti nel cromosoma 17, in un gene non ancora identificato. Inoltre la proporzione di tumori che presentavano questa mutazione era la stessa, sia nello stadio meno avanzato sia in tutti i successivi: ciò significa che la mutazione si verificava precocemente e veniva conservata. Se una mutazione si manifestasse generalmente tardi nel corso della malattia, la sua frequenza aumenterebbe negli stadi più avanzati.

Alla fine degli anni ottanta il gruppo di Vogelstein stabilì che mutazioni del gene *p53*, situato sul cromosoma 17, sono fra le alterazioni più comuni nei tumori umani. Analisi successive eseguite su campioni di tessuto confermarono il crescente sospetto di Cavenee che la mutazione individuata sul cromosoma 17 fosse proprio un difetto del gene *p53*.

Sapendo che una particolare regione del cromosoma 9 mancava in altri tipi di tumori cerebrali, C. David James del gruppo di Cavenee, in collaborazione con V. Peter Collins del Ludwig Institute di Stoccolma, esaminò anche questo cromosoma. Gli astrocitomi in fase media e tarda, ma non quelli precoci, spesso mostravano la perdita di parti di entrambe le copie del cromosoma. È per-

TESSERE

i tascabili di divulgazione scientifica

già pubblicati:
L. Carnot, Saggio sulle macchine in generale - L. Spallanzani, Viaggio all'Etna
LIS/SISSA, La materia condensata - LIS/SISSA, Neuroscienze e scienze cognitive
in libreria a fine maggio:
V. Bettini, L'impatto ambientale - G. Buffon, La natura degli animali
LIS/SISSA, Macchine e automi - LIS/SISSA, Evoluzione e antropologia

ogni volume L. 10.000

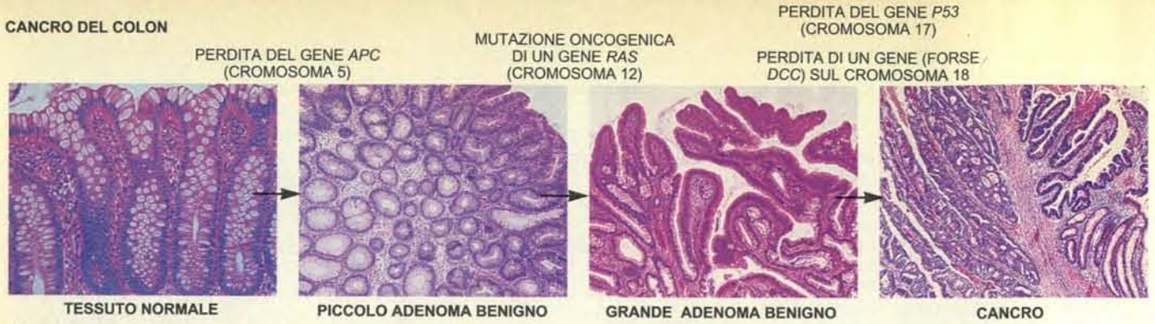
BUONO SCONTO 20%

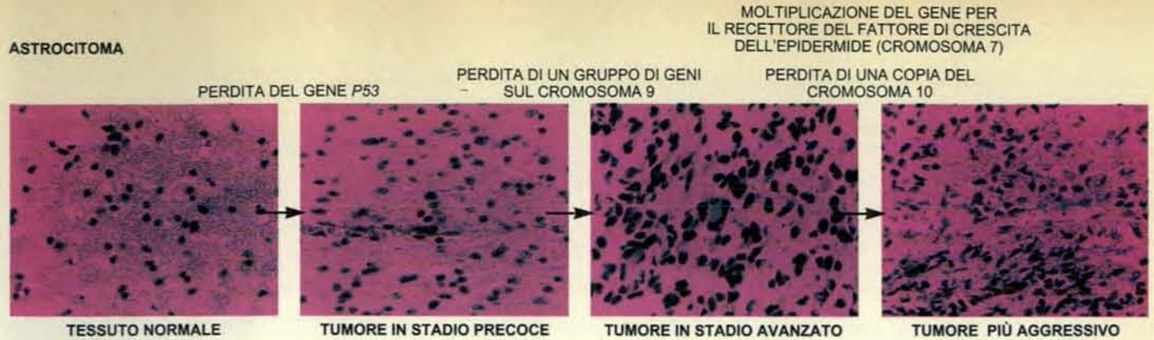
I volumi possono essere ordinati (usufruendo del 20% di sconto, pagamento in contrassegno al ricevimento) spedendo questo tagliando in busta chiusa a:

CUEN s.r.l. - via Coroglio, 156 · 80124 Napoli
tel. 081/2301118-2301119 · fax 081/2301044

titoli _____
Mittente _____
Via _____ c.a.p. _____ Città _____
Cod. Fisc./P. IVA _____ Data _____ Firma _____

CUEN





Le alterazioni genetiche indicate in alto sono fra quelle che si ritiene contribuiscano frequentemente allo sviluppo del cancro del colon o alla progressione di un comune tumore cerebrale (astrocitoma) dalla forma più lieve a quella più aggressiva. Anche altri geni non mostrati possono avere un ruolo nel processo. Il termine «perdita del gene» significa che entrambe le copie di un gene oncosoppressore sono state danneggiate o distrutte. Le immagini mostrano sezioni di tessuto.

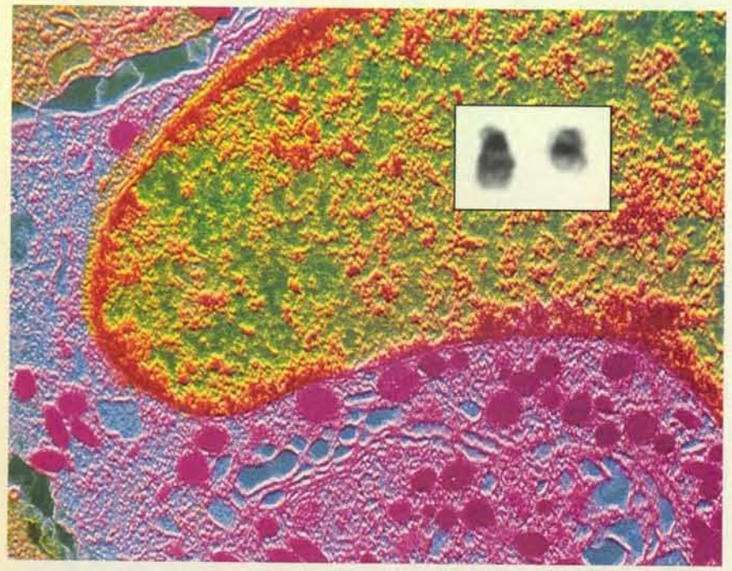
ciò probabile che questa alterazione favorisca la progressione del tumore a uno stadio medio partendo da uno meno avanzato. La regione perduta contiene un gruppo di geni che codificano per gli interferoni. Queste proteine possono attrarre l'attenzione del sistema immunitario sulle cellule ammalate, sicché l'eliminazione dei geni corrispondenti presumibilmente aiuta le cellule neoplastiche a eludere la distruzione. La regione mancante potrebbe comprendere inoltre due geni di recente scoperta, denominati *multiple tumor suppressor 1* e *2*, i cui prodotti proteici sono coinvolti nella regolazione della divisione cellulare. La scomparsa di uno di questi geni può potenzialmente favorire una grande varietà di tumori.

Gli studi istologici hanno anche integrato i risultati di Axel Ullrich della Genentech, Michael D. Waterfield del Ludwig Institute di Londra e Joseph Schlessinger del Weizmann Institute of Science in Israele, secondo cui i cromosomi negli astrocitomi spesso recano più di una copia del gene che specifica il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide. Dato che ciascuna copia può servire per sintetizzare la proteina, le cellule possiedono recettori in eccesso sulla loro superficie e sono indotte a reagire troppo intensamente alla presenza del fattore di crescita. Questa alterazione sembra favorire il passaggio dei tumori da uno stadio medio a uno avanzato.

Infine il gruppo di Cavenee ha scoperto che pressoché tutti i tumori esaminati quando erano allo stadio finale mancavano di una copia del cromosoma 10, e che questa alterazione era rara negli stadi meno avanzati. Da questo fatto si può dedurre che la perdita è probabilmente coinvolta nel passaggio allo stadio estremo. Purtroppo, però, non sappiamo ancora quale gene, o quali geni, sul cromosoma perduto abbia particolare importanza per la progressione neoplastica.

Questi risultati ci hanno indotto a ipotizzare, nel 1991, che la formazione di tumori cerebrali comporti, come minimo, l'inattivazione del gene *p53*, la perdita di un gene sul cromosoma 9, l'amplificazione oncogenica del gene per il recettore del fattore di crescita dell'epidermide e, a uno stadio molto avanzato, la perdita di almeno una copia del cromosoma 10. Ma per avere prove più solide del fatto che gli astrocitomi sono causati dall'accumulo di questi e, presumibilmente, di altri difetti nelle cellule sarà necessario esaminare i cambiamenti genetici nel tempo dei tumori di singoli individui.

Più o meno alla stessa epoca, Tom Mikkelsen si unì al gruppo di Cavenee e si assunse il compito di confrontare la costituzione genetica degli astrocitomi primari con quella delle neoplasie ricorrenti che insorgevano in seguito nei medesimi siti. Questo lavoro era in precedenza impossibile non solo perché non si conoscevano i geni coinvolti, ma anche perché è difficile ottenere coppie corrispondenti di tumori. Un paziente trattato inizialmente in un ospedale può essere poi ricoverato altrove quando il tumore si ripresenta. Inoltre di solito non si rimuovono i tumori che possono recidivare se non si ritiene che l'intervento riesca a prolungare la sopravvivenza. Per un caso fortunato, tuttavia, due clinici eminenti - Mark L. Rosenblum dell'Università della California a San Francisco e Karl Schwechheimer dell'Università Albert Ludwig di Freiberg in Germania - avevano messo a nostra disposizione collezioni di campioni congelati di tessuto che includevano alcuni gruppi corrispondenti.



Il cromosoma Filadelfia (*a destra nel riquadro*) è stato il primo difetto cromosomico correlato a uno specifico tumore. Negli anni sessanta Peter C. Nowell dell'Università della Pennsylvania osservò che la comparsa di una versione anormalmente piccola del cromosoma nei globuli bianchi era un segno distintivo della leucemia. Oggi si sa che la struttura aberrante si forma quando una versione normale del cromosoma 22 (*a sinistra nel riquadro*) scambia materiale genetico con un altro cromosoma, e nel processo cede più di quanto riceve in cambio. Purtroppo il DNA acquisito dal cromosoma 22 si combina con un gene esistente e forma un oncogène ibrido.

Con grande soddisfazione di Cavenee, l'analisi genetica di questi tessuti - eseguita in collaborazione con David Sidransky del gruppo di Vogelstein - confermò le previsioni della teoria dell'evoluzione clonale. I tumori primari possedevano meno mutazioni di quelli che erano ricomparsi in seguito nello stesso sito. Queste alterazioni comprendevano una o più delle lesioni genetiche (per esempio il danno al cromosoma 17) che erano state identificate nei tumori primari analizzati in precedenza. Il fatto più significativo era che le corrispondenti versioni ricomparse possedevano sia le alterazioni riscontrate nel tumore primario sia difetti aggiuntivi (analoghi ai tipi identificati negli studi precedenti).

Per ragioni poco chiare, la progressione degli astrocitomi sembra seguire una successione più definita di alterazioni genetiche di quanto non si osservi nel cancro del colon.

I programmi per il futuro

Nel complesso, i risultati che abbiamo descritto offrono una valida conferma alla ipotesi che il cancro si sviluppi e divenga più aggressivo soprattutto perché le cellule di un singolo clone accumulano difetti nei geni che normalmente regolano la proliferazione cellulare. Alterazioni in altri tipi di geni, molti dei quali non sono ancora stati identificati, presumibilmente potenziano la capacità dei tumori di crescere, invadere i tessuti circostanti e provocare metastasi lontane. Ormoni e altri fattori presenti nell'ambiente che circonda le cellule geneticamente mutate ne incrementano con tutta probabilità la cattiva regolazione geneticamente indotta.

Rimangono però dei punti in sospeso. Perché vari tipi cellulari differiscono nella combinazione di mutazioni necessaria per la trasformazione neoplastica? E come è possibile che nelle cellule si accumulino cinque o più mutazioni? Dopo tutto, vi è una probabilità assai bassa che ogni cellula recante una mutazione permanente in un gene correlato al cancro acquisisca indipendentemente un'altra mutazione in un secondo gene analogo.

Aberrazioni genetiche scoperte recentemente in un'altra forma di cancro del colon ereditario (il carcinoma del colon ereditario non associato a poliposi) potrebbero offrire una parziale risposta alla seconda domanda. I geni colpiti specificano proteine responsabili dell'identificazione e della riparazione di errori commessi nella copiatura del DNA in una cellula che si duplica. Se questi geni per la riparazione vengono a loro volta danneggiati, il numero di mutazioni trasmesse alle cellule figlie aumenta drasticamente. Queste cellule possono allora fornire alla loro progenie DNA recante un numero ancora maggiore di mutazioni. I difetti nei geni per la riparazione possono allora contribuire a rendere altamente aggressivi i tumori in fase avanzata. Potrebbero anche spiegare la velocità stupefacente con cui certi tipi di cancro insorgono e portano a morte il paziente.

Anche mutazioni di singoli geni possono accelerare la progressione dei tumori se esercitano effetti multipli. Come esempio, un danno al gene *p53* può evidentemente far più che eliminare un freno alla proliferazione cellulare. Certe mutazioni sembrano ridurre la capacità delle cellule di limitare la formazione di vasi sanguigni. Via via che in un tumore crescono vasi aggiuntivi, essi contribuiscono a nutrire la massa e servono da condotti attraverso i quali le cellule neoplastiche possono diffondersi in siti lontani. Parallelamente, le proteine anomale prodotte dal gene alterato possono fare in modo che le cellule tumorali diventino resistenti agli effetti distruttivi delle irradiazioni.

Via via che si chiariscono quali specifici insiemi di cambiamenti genetici provocano e aggravano particolari forme di cancro, si dovrebbero ottenere benefici pratici nella terapia. Quando le mutazioni si susseguono in una sequenza ben definita, la loro identificazione in un paziente dovrebbe essere utile per stabilire lo stadio della malattia e quindi adattare la terapia alle necessità dei singoli pazienti. Inoltre la conoscenza dei geni che subiscono mutazioni in un tumore primario potrebbe consentire di individuare tumori recidivanti più precocemente di quanto sia possibile oggi, rilevando mutazioni avvenute in tessuti in cui non sono ancora riconoscibili masse neoplastiche.

Una migliore conoscenza delle basi genetiche del cancro porterà verosimilmente alla messa a punto di farmaci in grado di contrastare gli effetti di particolari mutazioni e quindi in grado di rallentare la progressione tumorale o di arrestarla del tutto. Alcuni dati indicano che potrebbe non essere necessario correggere gli effetti di ogni mutazione; riuscire a farlo per uno o due geni potrebbe rivelarsi sufficiente per domare le cellule ribelli.

I processi attraverso i quali le cellule normali diventano neoplastiche e sempre più invasive sono senza dubbio ancora più complessi di quanto sia stato scoperto finora. Ma il proseguimento delle ricerche sulle alterazioni genetiche che stanno alla base di specifici tumori sembra essere il metodo più razionale per chiarire molti di questi punti oscuri e acquisire nuove opportunità terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

NOWELL PETER C., *The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations* in «Science», 194, 1 ottobre 1976.

SCRABLE HEIDI J., SAPIENZA CARMEN e CAVENEE WEBSTER K., *Genetic and Epigenetic Losses of Heterozygosity in Cancer Predisposition and Progression* in «Advances in Cancer Research», 54, pp. 25-62, 1990.

FEARON ERIC R. e VOGELSTEIN BERT, *A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis* in «Cell», 61, n. 5, 1 giugno 1990.

WEINBERG ROBERT A., *Tumor Suppressor Genes* in «Science», 254, 22 novembre 1991.

Un robot che simula il nuoto dei pesci

La capacità dei pesci di estrarre energia dai vortici per agevolare la manovra e incrementare la velocità di propulsione ha ispirato un modello robotico che varrà a migliorare le prestazioni dei natanti

di Michael S. Triantafyllou e George S. Triantafyllou

Nel corso di milioni di anni, durante i quali hanno dovuto affrontare un ambiente vasto e ostile, i pesci e i cetacei hanno evoluto capacità natatorie che per molti versi sono di gran lunga superiori ai risultati ottenuti dalla scienza e dalla tecnologia navale. La forma corporea straordinariamente filante permette loro di conseguire una efficienza di propulsione, una accelerazione e una manovrabilità eccezionali, sfruttando i princìpi della meccanica dei fluidi in modi che a tutt'oggi i progettisti navali possono solo invidiare.

I delfini, per esempio, sfrecciano nell'acqua con una grazia e una disinvoltura impressionanti, saltando giocosamente fra le onde mentre seguono anche per lungo tempo una nave in moto a una velocità di 20 nodi (pari a 37 chilometri all'ora). Sebbene le misurazioni della velocità massima di pesci e cetacei non siano sempre attendibili, e anzi siano spesso discusse, è stato riferito che una specie americana di tonno, presa alla lenza, può raggiungere una velocità di almeno 40 nodi. L'aggressivo luccio piomba sulla preda con brevi spunti di accelerazione che possono superare di circa 20 volte l'accelerazione di gravità.

Così pure, osservazioni dettagliate hanno dimostrato che i pesci che dipendono per la loro sopravvivenza dall'agilità in acqua possono invertire la propria direzione senza rallentare ed effettuare svolte di raggio pari solo al 10-30 per cento della lunghezza del corpo. Per confronto, una nave che esegue la stessa manovra deve ridurre la velocità di oltre il 50 per cento e il raggio di svolta deve essere almeno 10 volte superiore al valore corrispondente per i pesci.

Tuttavia, e a dispetto dei potenziali benefici, si è fatto relativamente poco per identificare e studiare le specifiche caratteristiche della propulsione dei pesci che potrebbero essere utilmente applicate a navi e sommergibili. Certamente il motivo non è la mancanza di interesse commerciale; le enormi quantità di merci e il gran numero di passeggeri trasportati ogni anno per nave in tutto il mondo fanno sì che anche lievissimi miglioramenti nell'efficienza comportino cospicui risparmi di combustibile. Inoltre una superiore manovrabilità potrebbe significare meno incidenti e maggiore sicurezza per i passeggeri e per l'ambiente.

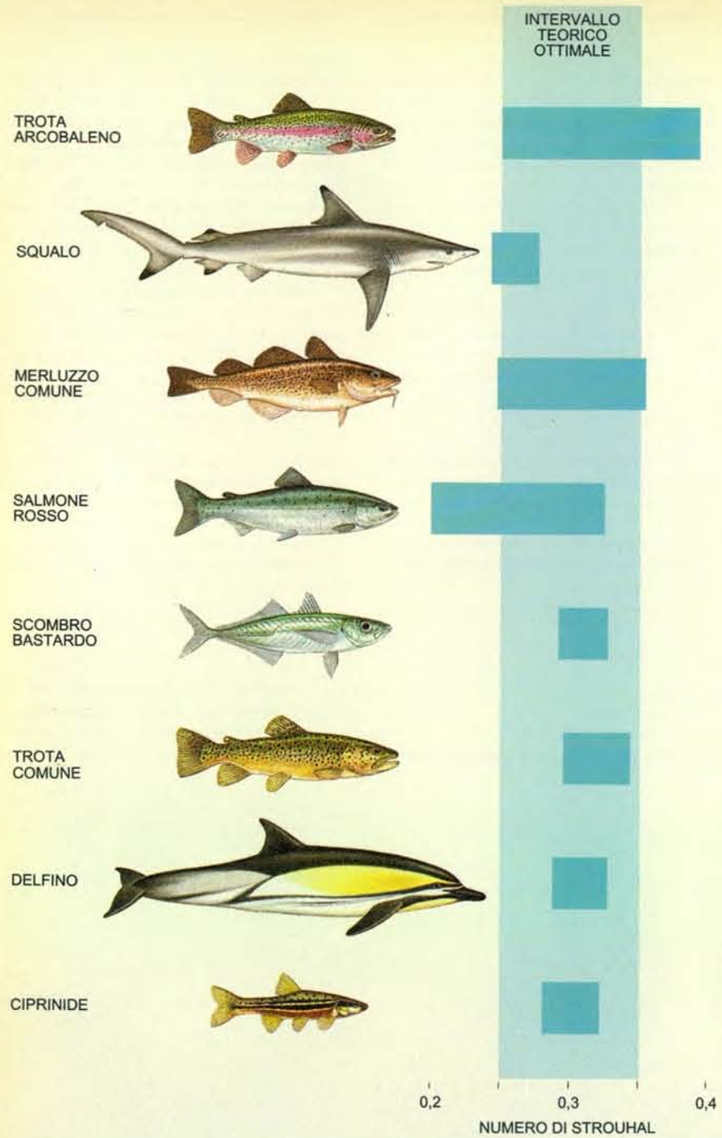
Queste interessanti, anche se remote, possibilità furono, nell'estate del 1989, l'argomento di conversazioni informali con i nostri colleghi della Woods Hole Oceanographic Institution a Cape Cod (Massachusetts). In molti altri luoghi, la discussione sarebbe stata oziosa; ma a Woods Hole come al Massachusetts Institute of Technology la necessità di sistemi di propulsione avanzati ed efficienti è ben concreta. Questi due enti, insieme con diversi altri in tutto il mondo, stanno cercando di mettere a punto natanti robotici per l'esplorazione delle profondità oceaniche, l'effettuazione di missioni militari e la manutenzione di piattaforme petrolifere lontane dalle coste. Le drastiche limitazioni al carico di combustibile su questi veicoli acquatici automatici renderanno necessari sistemi di propulsione più efficienti delle eliche oggi impiegate.

Costruire sistemi di propulsione di questo tipo, tuttavia, si rivelerà arduo. È pressoché impossibile riprodurre le prestazioni dei pesci semplicemente imitandone la forma e le funzioni, perché un veicolo capace di piegamenti uniformi e continui, con il corpo simile a quello di un pesce, è ben oltre lo stato dell'arte della robotica. Pure, i potenziali benefici di questo lavoro sono davvero irresistibili.

Oltre a noi due, il nostro gruppo di ricerca comprende Mark Grosenbaugh della Woods Hole Oceanographic Institution, Dick K. P. Yue del MIT e diversi studenti e neolaureati, in particolare Knut Streitlien del City College di New York e David S. Barrett del MIT. Il nostro lavoro è complementare a ricerche biologiche come lo studio dell'energia consumata dai muscoli dei pesci, condotto da Lawrence C. Rome dell'Università della Pennsylvania; la misurazione delle prestazioni di scatto del luccio, eseguita da Richard W. Blake della Università della British Columbia; e le ricerche sulla stabilità del nuoto dei pesci effettuate da Paul W. Webb dell'Università del Michigan.

Abbiamo iniziato costruendo semplici superfici laminari capaci di approssimare in modo abbastanza plausibile il movimento della coda di un pesce da consentirci di raggiungere nuove conclusioni sul ruolo dei vortici nel nuoto efficiente. Incoraggiati da questi risultati, abbiamo costruito una replica abbastanza dettagliata di un tonno (*Thunnus thynnus*). Il meccanismo robotico del corpo e della coda, in otto sezioni, è stato battezzato RoboTuna e ci ha aiutato a chiarire ulteriormente le nostre osservazioni; esso funge da prototipo per il modello in grado di nuotare liberamente che stiamo costruendo.

Un pesce che incontra dei vortici percepisce le variazioni di pressione dovute ai mulinelli che gli passano accanto. Per estrarre energia dai vortici e incrementare la propria efficienza nel nuoto, il pesce batte istintivamente la coda in modo da creare vortici controrotanti che incontrano e indeboliscono quelli in arrivo.



Pesci e cetacei battono la coda per generare vortici che producono un getto di elevata efficienza propulsiva. I parametri che descrivono il getto rientrano nel numero di Strouhal, definito come il prodotto della frequenza del battito della coda (*frecce in arancione*) per la larghezza del getto (*freccia in viola*), diviso per la velocità del pesce (*freccia in rosso*). Un numero di Strouhal tra 0,25 e 0,35 denota un nuoto efficiente.

Nel progettare le nostre macchine, abbiamo potuto avvalerci di una lunga serie di studi teorici, sperimentali e biologici sul nuoto dei pesci e dei cetacei. Nel 1936 lo zoologo britannico James Gray suscitò scalpore calcolando l'energia di cui un delfino avrebbe avuto bisogno per muoversi alla velocità di 20 nodi osservata in alcuni casi. Gray postulò che la resistenza idrodinamica di un delfino in moto fosse uguale a quella di un modello rigido dell'animale, e stimò l'energia che i muscoli del delfino erano in grado di fornire. La sua conclusione, nota come paradosso di Gray, fu che l'animale era troppo debole, di un fattore sette circa, per raggiungere simili velocità. La conclusione inevitabile è che effetti di flusso operanti intorno al corpo del delfino in movimento devono ridurne la resistenza di un fattore sette.

Quasi 60 anni dopo la sua formulazione, il paradosso di Gray deve ancora essere risolto in maniera definitiva. (Le prove biologiche e idrodinamiche che sarebbero necessarie per ottenere la certezza scientifica richiedono una precisione superiore a quella oggi possibile in entrambi i campi.) Tuttavia esso ha ispirato numerosi studi e ha permesso di accumulare un considerevole patrimonio di risultati teorici e sperimentali correlati al nuoto dei pesci. A dispetto di tutti gli studi e gli esperimenti compiuti, però, non vi è quasi alcuna tecnologia utile che possa essere fatta risalire anche indirettamente ai princìpi del nuoto dei pesci. Alcuni dei primi meccanismi ispirati a questi princìpi hanno dato prestazioni mediocri nonostante le promettenti basi teoriche; considerando le notevoli capacità dei pesci, ci è parso che questo fosse il vero paradosso.

Se un pesce è davvero una «macchina che nuota» di grande efficienza, come in genere si ritiene, allora anche il suo propulsore primario - la coda - deve essere molto efficiente. Uno degli enigmi che si sono presentati in precedenti studi è però il fatto che, in esperimenti condotti con modelli di code simili a quelle dei pesci, l'efficienza è risultata deludentemente bassa. Il nostro primo obiettivo è stato dunque quello di scoprire il perché.

In un natante a motore l'efficienza è il rapporto fra la potenza utile (data dalla spinta moltiplicata per la velocità in avanti) e la potenza consumata dal motore per azionare il propulsore. Nel caso ideale, tutta la potenza del motore sarebbe convertita in propulsione, dando così un rapporto uguale a uno; in pratica, però, l'efficienza è sempre inferiore all'unità perché parte della potenza fornita dal motore va sprecata nella formazione di vortici parassiti e di altri tipi di turbolenza indesiderata, nonché di calore. Per avere buone prestazioni, il fattore più importante è l'efficienza del propulsore a livelli ragionevolmente alti di spinta; un dispositivo molto efficiente, ma che produce solo bassi livelli di spinta, è inutile.

Qualsiasi oggetto immerso in un fluido in movimento, che sia un filo teso nel vento o un pesce che nuota, lascia dietro di sé una serie di vortici rotanti. Il filo ostacola il flusso provocando la formazione di una scia, mentre la coda del pesce spinge l'acqua all'indietro generando quello che più propriamente si chiama getto, ossia una colonna di fluido in movimento includente vortici che producono spinta. Ci siamo convinti che questi vortici presenti nei getti abbiano un ruolo fondamentale nella generazione della spinta, e abbiamo supposto che la loro formazione ottimale possa aumentare drasticamente l'efficienza.

Gli studi che avevamo condotto in precedenza sui vortici prodotti da un filo immerso in una corrente d'aria ci avevano permesso di acquisire familiarità con un parametro fluidodinamico chiamato numero di Strouhal: esso è definito come il prodotto fra la frequenza della formazione di vortici dietro un oggetto situato in un flusso e l'ampiezza della scia, diviso per la velocità del flusso. In poche parole, ciò che il numero di Strouhal indica è quanto spesso si formino vortici nella scia e quanto essi siano ravvicinati. È interessante notare che il rapporto è costantemente vicino a 0,2 per una grande varietà di condizioni di flusso e di forme degli oggetti.

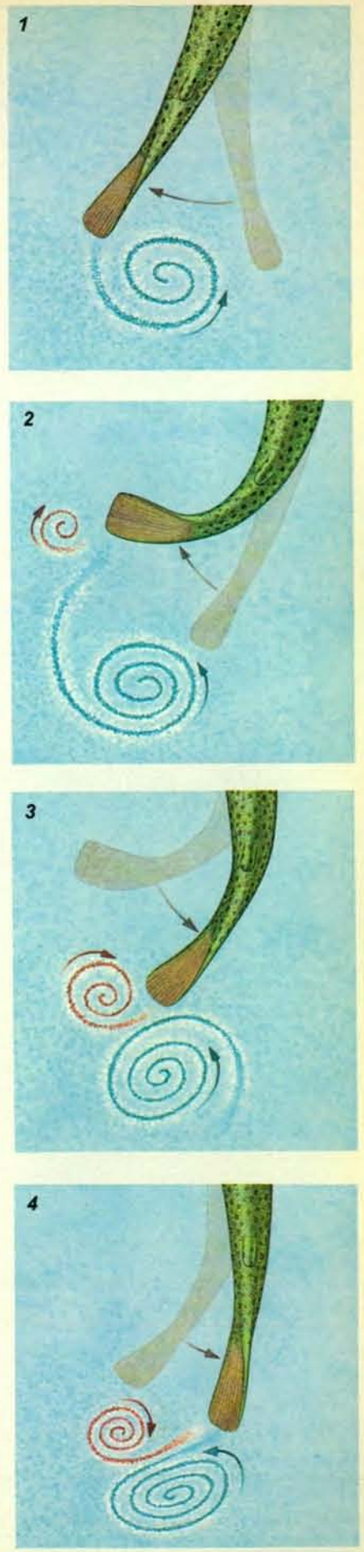
Sebbene il numero di Strouhal sia stato definito per descrivere le scie che si formano dietro un'ostruzione del flusso, le somiglianze fra scie e getti sono tali che è perfettamente possibile servirsi di questo parametro per descrivere i getti. Nel caso di un pesce che nuota, abbiamo definito il numero di Strouhal come il prodotto della frequenza dei colpi di coda per l'ampiezza del getto, diviso per la velocità del pesce.

Analizzando dati relativi al battito di superfici laminari, abbiamo osservato che la formazione di vortici che producono una spinta è ottimale quando il numero di Strouhal è compreso tra 0,25 e 0,35, il che ci ha portato a ipotizzare che l'efficienza debba essere massima per questi valori. Alcuni esperimenti preliminari condotti al MIT hanno confermato che l'efficienza di una superficie laminare battente raggiunge effettivamente i valori più elevati quando il numero di Strouhal cade in questo intervallo.

Con la collaborazione di Grosenbaugh, abbiamo poi analizzato una cospicua quantità di dati relativi al nuoto dei pesci. Abbiamo così scoperto che in pesci di tutte le dimensioni, dal ciprino dorato agli squali, il numero di Strouhal associato al battito della coda ricade nell'intervallo - da 0,25 a 0,35 - determinato teoricamente. Per evidenziare la formazione di vortici e di turbolenza, abbiamo effettuato una prova separata ponendo un piccolo pesce tropicale in acqua contenente minuscole particelle in sospensione. Misurando la velocità del pesce e la frequenza e l'ampiezza dei suoi colpi di coda, abbiamo calcolato un numero di Strouhal pari a 0,30. Dopo aver confermato in questo modo quanto sia importante il numero di Strouhal nel conseguimento di un'elevata efficienza, abbiamo calcolato il valore di questo parametro per le superfici laminari battenti che avevano dato in precedenza mediocri risultati e abbiamo trovato che non si avvicinava neppure all'intervallo ottimale. Quando, tornati con rinnovato zelo in laboratorio, abbiamo regolato i nostri dispositivi in modo che il numero di Strouhal ricadesse in questo intervallo, siamo riusciti a misurare efficienze superiori all'86 per cento. Per contrasto, le piccole eliche utilizzate per fornire propulsione ai natanti che operano sott'acqua di solito hanno un'efficienza che non oltrepassa il 40 per cento.

Ciò che rende possibili la grande efficienza e l'elevata spinta misurate in questi esperimenti è il modo in cui i vortici si dispongono dietro alla superficie laminare (o alla coda di un pesce). I vortici aumentano di intensità al crescere del carico, ma la loro direzione di rotazione è sempre compatibile con la direzione di spinta desiderata, il che produce un getto efficiente. Viceversa un'elica genera un lungo getto che ruota nella direzione di rotazione dell'elica stessa, la quale è perpendicolare alla direzione del moto e della spinta voluta. Tutta la potenza impiegata per far ruotare questo getto è sprecata. L'unico modo per minimizzarla e migliorare l'efficienza è quello di ridurre il carico dell'elica, cosa che di solito si fa aumentandone il più possibile il diametro.

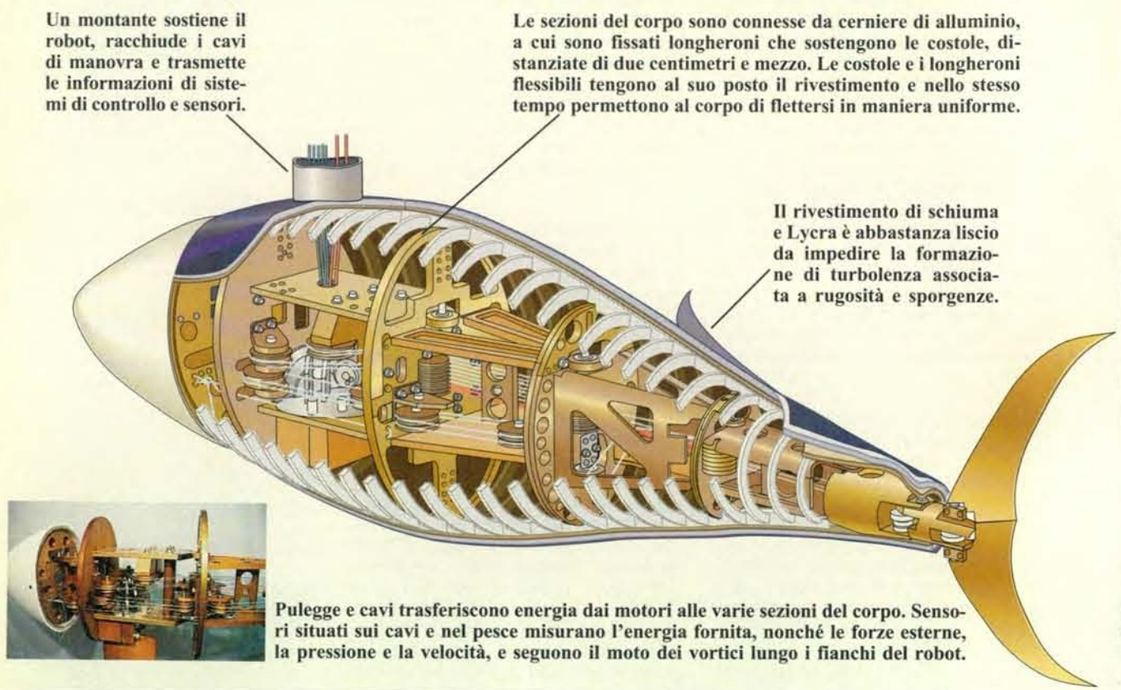
Un altro risultato sorprendente di questi esperimenti riguarda la relazione fra efficienza e angolo di attacco (vale a dire l'angolo formato istante per istante tra la direzione di moto di una superficie e il piano definito dai suoi bordi di attacco e di uscita). Abbiamo trovato che, nel caso delle nostre superfici battenti, la maggiore efficienza si ha quando l'angolo di attacco massimo è compreso tra 15 e 25 gradi. Questa osservazione indica che vi è una differenza fondamentale rispetto al moto di un aereo: i princìpi basilari del volo di un apparecchio ad ala fissa richiedono che, per evitare uno stallo, l'angolo di attacco delle ali debba

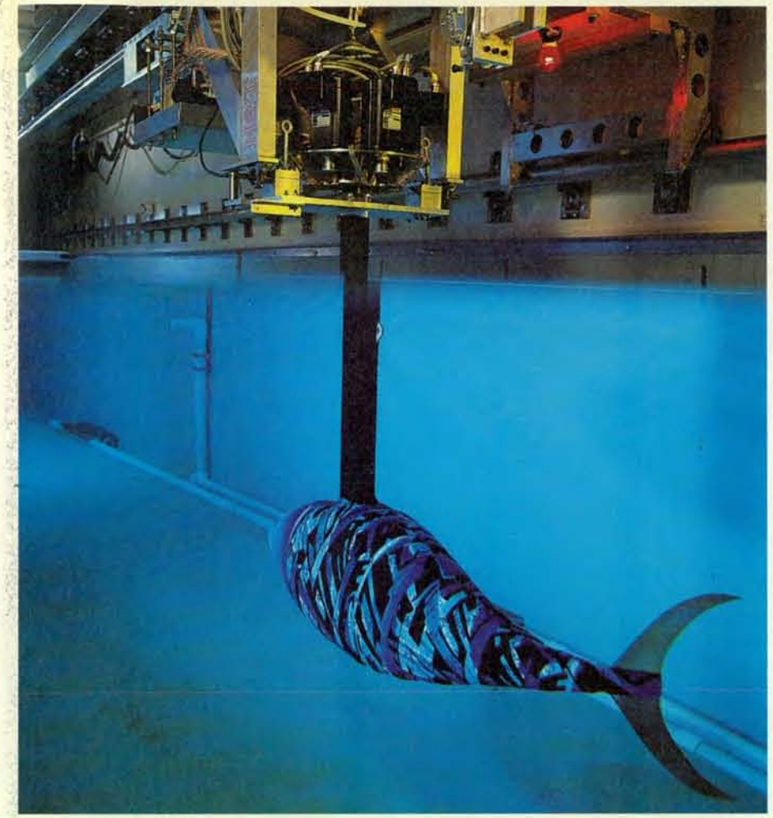


Un colpo energico, seguito in rapida successione da un altro in direzione opposta, produce una spinta forte e improvvisa, adatta per balzare sulla preda o per fuggire in gran fretta. Il colpo iniziale genera un ampio vortice (*1*), mentre il successivo crea un secondo vortice controrotante (*2* e *3*). Una forte spinta in avanti e una forza laterale non produttiva, ma controllabile, vengono prodotte quando i due vortici si incontrano e si combinano formando un getto; essi vengono poi spinti via dalla coda e finiscono con l'indebolirsi a vicenda (*4*).

Un tonno di alluminio e Lycra

Il corpo del tonno robotico consiste in sezioni di alluminio connesse da cerniere. Sei motori, esterni al robot, forniscono l'energia necessaria per simulare il nuoto ondeggiante di un tonno reale. Sistemi separati di pulegge e cavi trasferiscono coppia da ciascun motore, isolando nello stesso tempo il movimento delle varie sezioni. Mentre nuota nell'Ocean Engineering Testing Tank Facility del MIT, il pesce robotico è fissato a un carrello (*fotografia a destra*).





essere generalmente ben inferiore a 15 gradi; viceversa, con le nostre superfici laminari non si aveva uno stallo significativo fino a che l'angolo non superava i 30 gradi.

Questi risultati dimostrano che i criteri che portano a prevedere uno stallo per un dispositivo ad ala fissa non si applicano a una superficie battente, anche se è vero che in entrambi i casi ciò che provoca lo stallo è l'improvvisa formazione di vortici incontrollati. In un aereo questi vortici appaiono sopra e dietro le ali e perturbano il flusso normalmente uniforme dell'aria sopra di esse. Nel caso di una superficie laminare battente, invece, i vortici non provocano di per sé uno stallo; anzi - se opportunamente controllati e disposti - essi sono essenziali per l'efficiente funzionamento della superficie, sicché non sorprende che sia possibile estendere il controllo su una gamma più ampia di angoli in modo da produrre una spinta utile.

Queste scoperte, insieme con quelle relative al numero di Strouhal, indicano che una superficie laminare opportunamente progettata potrebbe essere un ottimo propulsore per navi, yacht a motore e veicoli subacquei. Considerando i suoi naturali vantaggi e il fatto che la messa a punto di motori e sistemi di trasmissione adatti è alla portata della tecnologia attuale, è probabile che un simile propulsore sarà la prima applicazione tecnologica basata sul nuoto dei pesci. L'impiego di un numero pari di superfici laminari che si muovano in contrapposizione, adeguatamente posizionate, potrebbe minimizzare sbandamenti o vibrazioni indesiderati. Naturalmente i progettisti del futuro dovranno affrontare tutta una serie di problemi riguardanti l'affidabilità di una simile struttura, il profilo idrodinamico da attribuire alla poppa e altre variabili.

L'associazione di spinta ed efficienza elevate non è l'unico vantaggio di una superficie laminare battente: essa offre la possibilità di un funzionamento più flessibile, di una maggiore manovrabilità e, cosa particolarmente allettante, l'opportunità di ricatturare energia cinetica dalla scia.

I pesci sono in grado di esercitare un controllo istintivo e preciso del flusso dell'acqua, che consente loro di estrarre energia dalle onde, dalla turbolenza e anche dalla loro stessa scia; hanno inoltre evoluto diversi modi per sfruttare questo flusso al fine di facilitare le svolte e le partenze rapide. I princìpi di base di un simile controllo non si applicano solo ai pesci o alla propulsione battente: un fenomeno comunemente sfruttato è la maggiore efficienza di un'elica montata su una nave rispetto a una provata in una vasca, in quanto la prima può recuperare energia dalla propria scia.

I pesci e i cetacei - nonché i dispositivi che tentano di emularli - sono tuttavia molto più adatti per esercitare questo tipo di controllo. Mentre giocano e saltano seguendo le navi per miglia e miglia, i delfini evidentemente posizionano il corpo e battono la coda in modo appropriato per recuperare energia, come è stato osservato decenni fa da Gray e più recentemente da Neil Bose della Memorial University di Terranova. I pesci possono estrarre energia anche dai vortici che incontrano nell'oceano e persino da quelli provocati dal loro stesso corpo.

Il prelievo di energia da un flusso instabile per mezzo di una superficie laminare stazionaria è chiamato effetto Katzmayr, dal nome dell'ingegnere tedesco che lo studiò per primo, nel 1927. Nel 1991 abbiamo analizzato un fenomeno correlato ponendo una superficie laminare a una certa distanza dietro un cilindro immerso in una corrente. File di vortici generate dal cilindro si muovevano verso la superficie, che potevamo inclinare e spostare lateralmente in modo che incontrasse i vortici in diverse posizioni. Esperimenti sistematici hanno confermato che questi aggiustamenti erano in grado di aumentare o ridurre l'efficienza.

Specificamente, in condizioni opportune, potevamo far sì che i vortici creati dall'oscillazione della superficie laminare incontrassero vortici in arrivo che ruotavano nel verso opposto. L'interazione indeboliva i vortici nella scia, permettendo la cattura di energia da parte della superficie e incrementando l'efficienza. Questo è solo uno dei tre modi possibili con questa configurazione sperimentale, ed è evidentemente anche il più desiderabile per l'accelerazione o il nuoto ad alta velocità. Alterando le condizioni, abbiamo provocato l'interazione fra vortici rotanti nello stesso verso, che si rinforzavano reciprocamente generando un intenso flusso a getto senza alcuna utilità pratica. Nella terza situazione abbiamo appaiato vortici controrotanti, creando mulinelli a forma di fungo che, se venissero prodotti dalla coda di un pesce, farebbero rallentare l'animale. Per riassumere, siamo riusciti a variare l'efficienza della superficie laminare di almeno un fattore due, a seconda del modo prescelto.

I nostri risultati permettono di chiarire tutta una serie di osservazioni disparate. In fotografie realizzate nel 1959 dall'ingegnere americano Moe William Rosen del flusso dietro un veloce pesciolino, si vede come vortici prodotti dalla coda dell'animale interagiscano con vortici controrotanti creati dal corpo. È stato riferito anche che pesci come il salmone e la trota sfruttano i vortici in arrivo - per esempio quelli che si generano a valle delle rocce - per incrementare l'efficienza del nuoto durante l'ardua risalita di fiumi e torrenti. Con l'aiuto di un «treno» continuo di questi vortici l'efficienza di un pesce può addirittura superare il 100 per cento.

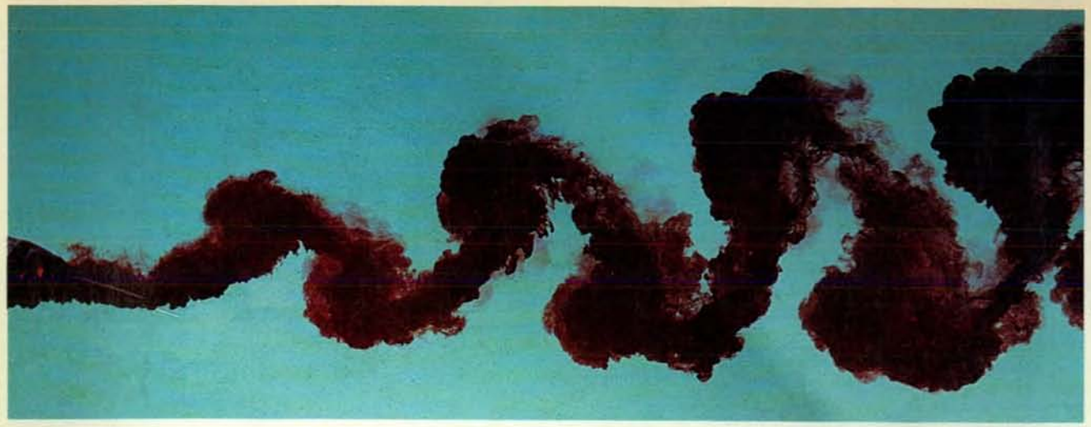
Il controllo della vorticità è fondamentale anche per le strabilianti prove di agilità di certi pesci, che effettuano partenze rapide e accelerazioni e manovre repentine di gran lunga superiori a quelle possibili a navi e sommergibili. Una simile agilità è consentita dalla capacità di produrre forze improvvise e molto intense. I natanti, d'altra parte, non esercitano alcun controllo sul flusso intorno al loro scafo e si muovono lentamente, producendo ampie scie con vortici casuali che creano un'enorme resistenza.

Il controllo dei vortici apre prospettive del tutto nuove per alleviare questo problema; l'idea è quella di produrre gradienti di pressione favorevoli e poi controllarli in modo da ottimizzare la risposta. Specificamente, facendo inclinare una superficie laminare fino all'angolo massimo e poi riportandola al punto di partenza, si produce una forza intensa e improvvisa, ideale per manovre agili e partenze rapide. Questo moto genera un ampio vortice iniziale, seguito subito da un altro che ruota nel verso opposto; quando questo secondo vortice rimane per un breve istante intrappolato fra il primo e la superficie laminare, ne risulta una improvvisa spinta in avanti accompagnata da una forza laterale.

Questa è esattamente la stessa manovra che un pesce agile e scattante compie con la coda. Appena prima di sfrecciare in una certa direzione, esso flette fortemente il corpo in modo che la sua parte anteriore formi un angolo di 60--120 gradi con la direzione del moto; ciò serve a compensare la forza laterale che accompagna la spinta in avanti.

Per quanto utile sia lo studio delle superfici laminari battenti nel chiarire l'idrodinamica del nuoto dei pesci, la vera dimostrazione dei princìpi ricavati - e il primo passo verso la loro applicazione tecnologica - consiste nel costruire un pesce artificiale che li sfrutti per nuotare. Circa due anni fa ci siamo sentiti abbastanza fiduciosi da intraprendere un simile progetto; come modello abbiamo scelto il tonno, data la sua ben nota capacità nel nuoto di crociera, ma anche perché le sue dimensioni si adattavano perfettamente alla vasca sperimentale del MIT.

Il corpo e la coda del nostro RoboTuna, della lunghezza di 125 centimetri, possono flettersi grazie a un meccanismo a otto snodi di alluminio anodizzato, azionato da sei motori privi di spazzole e da un insieme di cavi e pulegge. Una serie di «costole» molto ravvicinate e uno speciale rivestimento di schiuma e Lycra che segue accuratamente la forma del modello permettono un piegamento uniforme e minimizzano la turbolenza incontrollata. Abbiamo fissato l'intero



La coda del tonno robotico genera una scia di vortici a orientazione alternata, qui resi visibili da un colorante: la coda oscilla da un lato, creando un vortice in senso orario, poi dall'altro, producendone uno che ruota in senso antiorario. Un esatto controllo dei tempi e degli intervalli di generazione dei vortici consente ai pesci di nuotare con straordinaria agilità ed efficienza.

dispositivo a un carrello su cui abbiamo montato tutti i motori e i dispositivi di controllo e comunicazione. Un singolo montante racchiude i cavi per la trasmissione dei dati e l'alimentazione.

Parecchi sensori collocati lungo i fianchi di RoboTuna registrano la pressione del flusso, allo stesso modo in cui nei pesci gli organi di senso della linea laterale rilevano le variazioni di pressione. Insieme con vari trasduttori di forza e di moto, essi permettono una valutazione dettagliata delle forze associate al nuoto e dell'efficienza di propulsione. Misurazioni simultanee delle forze ci consentono di correlare direttamente le caratteristiche del flusso alla prestazione nel nuoto e anche di controllare il flusso stesso per migliorare le capacità di propulsione e di manovra del modello. I trasduttori di pressione montati sui fianchi del robot ci permetteranno ben presto di fare esperimenti sul controllo della vorticità, cosicché RoboTuna, come le sue controparti naturali, sarà in grado di muovere la coda in risposta ai vortici in arrivo e al flusso intorno al suo corpo. Il flusso nei pressi del pesce robotico può essere reso visibile utilizzando un colorante oppure un fascio laser che renda fluorescenti particelle microscopiche introdotte nell'acqua.

Nel giro di alcuni mesi potrà prendere forma una nuova generazione di RoboTuna. Prevediamo infatti di costruire un modello capace di nuotare liberamente basandoci sulla tecnologia messa a punto con il robot attuale. Questo modello perfezionato verrà impiegato per sviluppare tecnologie ancora più avanzate.

La cosa più importante è che esso sarà un banco di prova per migliorare le capacità di manovra e di partenza rapida dei natanti sfruttando la generazione veloce e il controllo di grandi vortici. Simili prestazioni si rivelerebbero preziosissime anche nella ricerca oceanografica, dato che i veicoli subacquei devono a volte muoversi in ambienti difficili e confinati. Presso le sorgenti idrotermali oceaniche, per esempio, la temperatura può innalzarsi di centinaia di gradi nello spazio di pochi metri o nell'arco di pochi secondi. In spazi ristretti, inoltre, una grande manovrabilità potrebbe scongiurare collisioni o altri incidenti.

Via via che miglioriamo il nostro modello di tonno robotico, l'ammirazione che proviamo per il suo prototipo in carne e ossa cresce. Consapevoli che non potremo mai eguagliare la perfezione della struttura di un essere vivente, ci sforziamo invece di individuare meccanismi naturali utili, ottimizzati da milioni di anni di evoluzione. Una sorta di «ingegneria alla rovescia» ci potrà allora consentire di escogitare modi nuovi per sfruttare questi meccanismi. Col tempo, simili creazioni ispirate dalla natura potranno forse superare i loro modelli biologici in compiti specifici, come per esempio l'esplorazione del fondo marino.

Questo obiettivo è il principio guida della nuovissima scienza della «biomimesi». La conoscenza dettagliata del comportamento e degli istinti di animali altamente adattati e «di successo», consentendo di focalizzare gli sforzi di ricerca e di guidare la scelta dei parametri, può essere di estrema utilità per mettere a punto robot e altri dispositivi. Inoltre il nostro progetto ci ha imposto di formulare e risolvere alcune questioni fondamentali sulla meccanica del nuoto.

Per esempio, il nuoto dei pesci e dei cetacei è una semplice ottimizzazione di principi idrodinamici, con l'unico vincolo delle limitazioni meccaniche dei muscoli? Sebbene il delfino e il tonno siano entrambi veloci e flettano il corpo in maniera simile mentre nuotano, vi sono significative differenze di dettaglio. Sono entrambe soluzioni ottimali? E se una è migliore dell'altra, la superiorità si evidenzia solo in certe situazioni? Cosa più importante per quanto ci riguarda, esiste un «progetto» che permetta un nuoto ancora più efficiente?

Lo stato dell'arte dei sistemi meccanici fa pensare che occorreranno strenui sforzi per avvicinarsi alle strabilianti capacità del nostro modello naturale, ma saremo pazienti; dopo tutto, nell'arco di pochi anni stiamo sviscerando processi la cui evoluzione ha richiesto centinaia di milioni di anni.

BIBLIOGRAFIA

GRAY JAMES, *Animal Locomotion*, Weidenfeld & Nicolson, 1968.

WU THEODORE Y. T., BROKAW C. J. e BRENNEN CHRISTOPHER (a cura), *Swimming and Flying in Nature,* Vol. 2, Plenum Press, 1975.

MAGNUSON J. J., *Locomotion by Scombrid Fishes: Hydromechanics Morphology and Behavior* in *Fish Physiology*, a cura di W. S. Hoar e D. J. Randall, Academic Press, 1978.

TRIANTAFYLLOU G. S., TRIANTAFYLLOU M. S. e GROSENBAUGH M. A., *Optimal Thrust Development in Oscillating Foils with Application to Fish Propulsion* in «Journal of Fluids and Structures», 7, n. 2, febbraio 1993.

GOPALKRISHNAN R., TRIANTAFYLLOU MICHAEL S., TRIANTAFYLLOU GEORGE S. e BARRETT DAVID, *Active Vorticity Control in a Shear Flow Using a Flapping Foil* in «Journal of Fluid Mechanics», 274, 10 settembre 1994.

Calcolatori basati su proteine

Con alcune biomolecole si possono costruire componenti elettronici più piccoli, veloci e potenti degli attuali, da impiegare nell'elaborazione parallela, nelle memorie tridimensionali e nelle reti neurali

di Robert R. Birge

Il supercalcolatore più potente del mondo non contiene nemmeno un chip di semiconduttore: il cervello umano è infatti costituito da molecole organiche che si combinano in una complessa rete capace di calcolare, percepire, agire, autoripararsi e ospitare pensieri e sentimenti. I calcolatori digitali sono certo in grado di fare calcoli in modo molto più rapido e preciso degli esseri umani, ma nelle altre cinque funzioni sono superati anche da organismi assai semplici. Può darsi che non sia mai possibile costruire macchine dotate di tutte le facoltà del cervello, ma molti pensano che sia possibile sfruttare alcune particolari proprietà delle molecole biologiche - in particolare delle proteine - per realizzare componenti più piccoli, veloci e potenti di qualsiasi dispositivo elettronico mai progettato.

Un problema molto pressante è quello delle dimensioni. Fin dagli anni sessanta, per costruire a costi ridotti memorie più grandi e unità di elaborazione più potenti, l'industria informatica è stata costretta a rendere sempre più piccoli i singoli componenti dei chip di semiconduttore. Questi chip sono in sostanza complessi di commutatori (o porte logiche) che, in risposta a variazioni della corrente elettrica che li attraversa, si alternano tra due posizioni, indicate con 0 e 1. (In genere i calcolatori rappresentano tutte le informazioni mediante queste cifre binarie, o bit.) Se la tendenza alla miniaturizzazione continuerà, una porta logica raggiungerà le dimensioni di una molecola verso l'anno 2030.

Ma c'è un grave ostacolo. Ogni volta che le dimensioni diminuiscono di un fattore due, il costo di fabbricazione del chip aumenta di un fattore cinque: quindi alla lunga la ricerca di dispositivi elettronici sempre più piccoli potrebbe essere limitata da fattori economici anziché fisici. D'altra parte, se per costruire i componenti attivi dei circuiti si usassero molecole biologiche, si aprirebbe un'alternativa più conveniente sotto il profilo economico.

Le molecole possono fungere da commutatori perché i loro atomi sono mobili e cambiano posizione in modo prevedibile. Se fosse possibile controllare questi moti atomici in modo da generare affidabilmente in una molecola almeno due stati discreti, li si potrebbe usare per rappresentare i simboli 0 e 1. Questi commutatori consentono di ridurre le dimensioni dell'hardware perché sono di per sé piccoli, avendo un diametro pari a un millesimo di quello dei transistori di semiconduttore usati oggi come porte logiche (che è di circa un micrometro). In effetti un calcolatore biomolecolare potrebbe essere, in linea di principio, cinquanta volte più piccolo di un odierno calcolatore a semiconduttore contenente lo stesso numero di elementi logici. In genere, quanto più le porte sono piccole tanto più i dispositivi sono veloci; in teoria i calcolatori a base di proteine potrebbero essere 1000 volte più veloci di quelli attuali.

Al momento nessuno propone di costruire un calcolatore interamente biomolecolare. Appare molto più plausibile, almeno per l'immediato futuro, una tecnologia ibrida nella quale si usino insieme molecole e semiconduttori. Si potrebbero così costruire calcolatori cinquanta volte più piccoli e fino a cento volte più veloci di quelli attuali.

Le molecole biologiche sono interessanti anche perché possono essere progettate atomo per atomo, e ciò consente di fabbricare porte che funzionino esattamente come richiede l'applicazione voluta. Inoltre i calcolatori bioelettronici potrebbero dimostrarsi preziosi nella continua ricerca di calcolatori più flessibili. Già oggi si cerca di potenziare la versatilità dei dispositivi elettronici grazie a nuove configurazioni, o «architetture», di hardware.

Si sono introdotte architetture di elaborazione parallela, che consentono di trattare simultaneamente più gruppi di dati, e si stanno progettando strutture hardware che registrino i dati in tre dimensioni anziché in due come accade di solito, il che dovrebbe portare a un drastico aumento della capacità delle memorie. Inoltre sono state costruite reti neurali che imitano l'apprendimento per associazione tipico del cervello (una capacità che è ritenuta fondamentale per avvicinarsi all'intelligenza artificiale). Certe proteine modificano le loro proprietà in risposta alla luce, caratteristica che dovrebbe semplificare l'hardware necessario per attuare queste architetture.

Anche se per il momento non vi sono sul mercato componenti informatici fatti in tutto o in parte di proteine, il continuo impegno di ricerca in vari paesi sta consentendo di conseguire progressi assai interessanti. È ragionevole prevedere che la tecnologia ibrida, basata sulla combinazione di biomolecole e chip di semiconduttore, passerà abbastanza presto dalla fantascienza alle applicazioni commerciali. Un ottimo esempio di sistema ibrido coronato da successo commerciale è costituito dalla tecnologia degli schermi a cristalli liquidi, nei quali dispositivi a semiconduttore e molecole organiche permettono di regolare l'intensità delle immagini. Oggi quasi tutti i calcolatori portatili hanno schermi a cristalli liquidi.

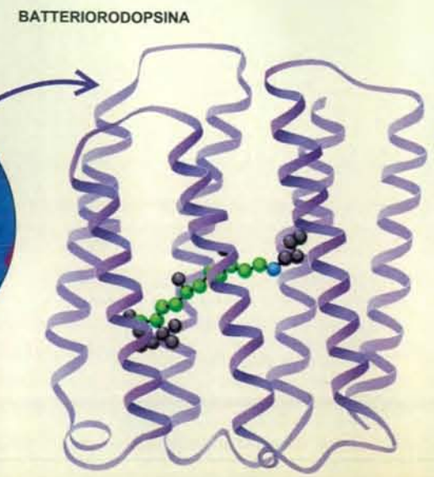
Sono parecchie le biomolecole candidate a un impiego nell'hardware dei calcolatori, ma l'interesse si è concentrato in particolare su una proteina batterica, la batteriorodopsina. Negli ultimi dieci anni nel mio laboratorio e in altri, negli Stati Uniti, in Europa e in Giappone, questa proteina è stata usata per costruire prototipi di dispositivi per l'elaborazione parallela, hardware per memorie tridimensionali e reti neurali.

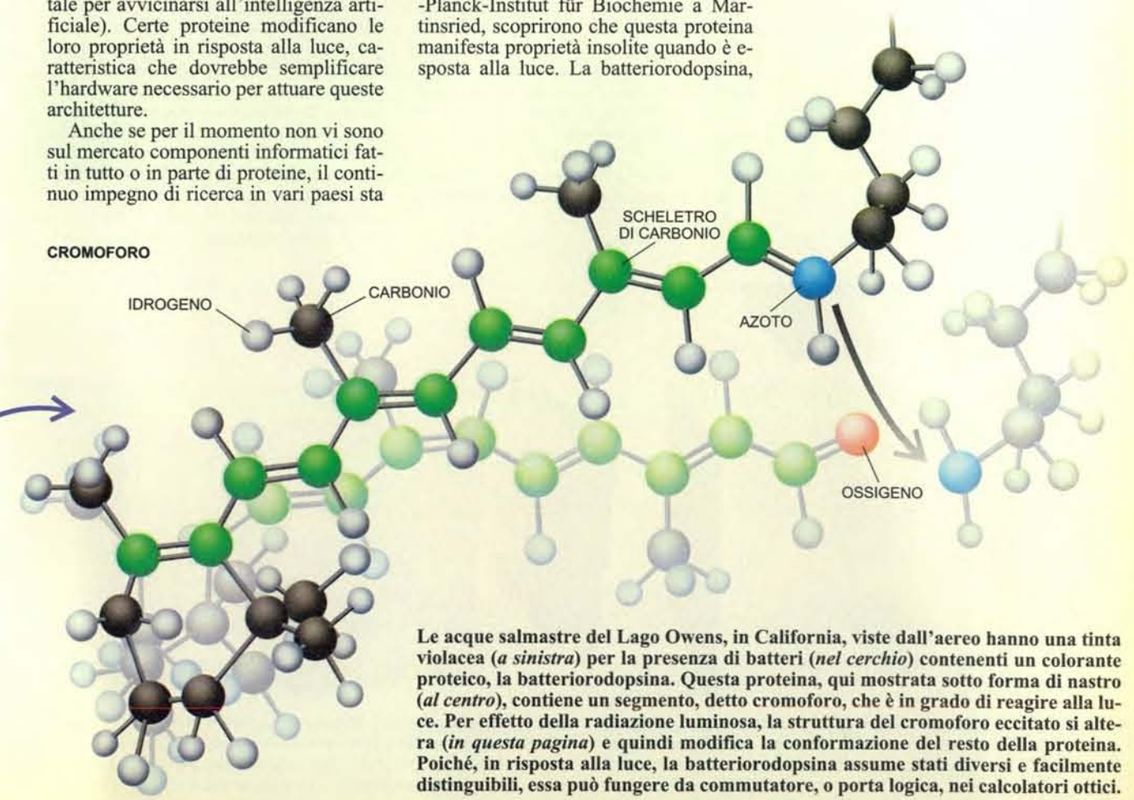
La storia comincia in uno stagno salmastro

L'interesse per la batteriorodopsina risale ai primi anni settanta, quando Walther Stoeckenius dell'Università della California a San Francisco e Dieter Oesterhelt, che oggi lavora al Max-Planck-Institut für Biochemie a Martinsried, scoprirono che questa proteina manifesta proprietà insolite quando è esposta alla luce. La batteriorodopsina, che si trova nella membrana dei batteri del genere *Halobacterium,* consente al microrganismo di crescere anche quando la concentrazione di ossigeno sarebbe insufficiente per garantire il suo sostentamento. Quando viene colpita dalla luce, la proteina modifica la propria struttura; il conseguente trasporto di un protone attraverso la membrana fornisce l'energia necessaria al metabolismo della cellula.

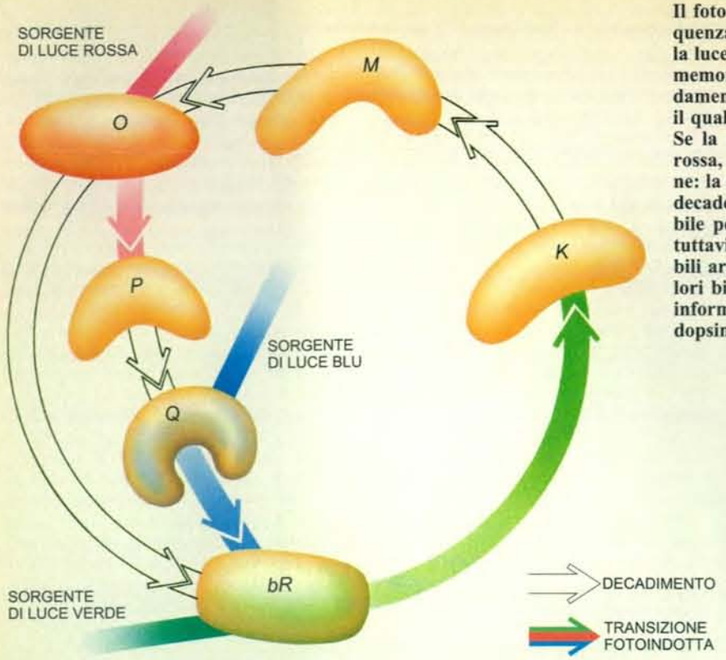
Gli scienziati russi furono i primi a riconoscere e a sfruttare le potenzialità computazionali della batteriorodopsina. Subito dopo la scoperta della molecola, il compianto Jurij A. Ovčinnikov, dell'Istituto Šemjakin per la chimica bioorganica di Mosca, formò un gruppo di ricercatori appartenenti a cinque istituzioni sovietiche per lavorare sull'elettronica biomolecolare nell'ambito di quello che fu poi chiamato Progetto rodopsina. Per questa ricerca Ovčinnikov ottenne cospicui finanziamenti perché riuscì a farsi ascoltare dai capi militari sovietici e a convincerli che, dedicandosi alla bioelettronica, l'Unione Sovietica avrebbe potuto superare l'Occidente nella tecnologia informatica.

Parecchi aspetti di questo ambizioso progetto sono tuttora coperti da segreto militare e forse non saranno mai rivelati. Sappiamo comunque che con la bat-





Le acque salmastre del Lago Owens, in California, viste dall'aereo hanno una tinta violacea (*a sinistra*) per la presenza di batteri (*nel cerchio*) contenenti un colorante proteico, la batteriorodopsina. Questa proteina, qui mostrata sotto forma di nastro (*al centro*), contiene un segmento, detto cromoforo, che è in grado di reagire alla luce. Per effetto della radiazione luminosa, la struttura del cromoforo eccitato si altera (*in questa pagina*) e quindi modifica la conformazione del resto della proteina. Poiché, in risposta alla luce, la batteriorodopsina assume stati diversi e facilmente distinguibili, essa può fungere da commutatore, o porta logica, nei calcolatori ottici.



Il fotociclo della batteriorodopsina - cioè la sequenza delle alterazioni strutturali indotte dalla luce - consente la registrazione di dati in una memoria. La luce verde trasforma lo stato fondamentale iniziale *bR* nello stato intermedio *K*, il quale in seguito decade formando *M* e poi *O*. Se la struttura intermedia *O* è esposta a luce rossa, avviene una reazione detta di diramazione: la struttura *O* si trasforma nello stato *P* che decade subito nello stato *Q*, il quale rimane stabile per un tempo indefinito. La luce blu può tuttavia ritrasformare *Q* in *bR*. A due stati stabili arbitrari si possono far corrispondere i valori binari 0 e 1; questo consente di registrare informazioni in forma di molecole di batteriorodopsina che si trovino nell'uno o nell'altro stato.

teriorodopsina i sovietici fabbricarono pellicole per *microfiche*. Secondo quanto hanno raccontato alcuni scienziati sovietici ora negli Stati Uniti, i ricercatori di Mosca, usando la tecnologia delle proteine, avevano costruito anche elaboratori ottici di dati. Ma i particolari della loro impresa più importante, un'unità di elaborazione per un radar militare, restano avvolti nell'ombra.

Cominciai a interessarmi alla batteriorodopsina negli anni settanta, quando studiavo le basi biochimiche della visione all'Università della California a Riverside. Inizialmente la mia ricerca si era concentrata su una proteina affine, la rodopsina, che si trova nella retina dei mammiferi. Tanto la rodopsina quanto la batteriorodopsina sono proteine complesse che contengono un componente fotoassorbente, detto cromoforo. Quando il cromoforo assorbe energia luminosa, s'innesca una complessa sequenza di trasformazioni interne in grado di produrre cambiamenti radicali nella struttura della proteina e di alterarne le caratteristiche ottiche ed elettriche. Ad esempio quando la rodopsina dell'occhio umano assorbe la luce, il cambiamento di struttura libera energia sotto forma di segnali elettrici che forniscono informazioni visive al cervello.

Le applicazioni informatiche

All'inizio mi interessava soltanto capire come la luce provocasse queste modificazioni nella rodopsina, ma verso la fine degli anni settanta iniziai a occuparmi anche della batteriorodopsina. Avevo deciso di applicare le conoscenze che possedevo sulle sue proprietà alla progettazione di memorie e di unità di elaborazione basate su questa proteina. A convincermi delle potenzialità della bioelettronica fu soprattutto Albert F. Lawrence, allora alla Hughes Aircraft Company, che trascorse un anno nel mio laboratorio studiando l'impiego di materiali biologici nelle memorie ottiche.

Ci concentrammo sulla batteriorodopsina anziché sulla rodopsina per la sua maggiore stabilità e per le superiori proprietà ottiche; questa molecola ha anche il vantaggio che la si può preparare in grandi quantità. I componenti di un calcolatore debbono essere capaci di resistere a cambiamenti ambientali senza deteriorarsi. In natura la batteriorodopsina dà buona prova di sé negli stagni salmastri, dove le temperature possono superare i 60 gradi Celsius e dove la molecola è sovente esposta a luce intensa.

Le applicazioni concernenti unità di elaborazione e memorie che attualmente sono allo studio sfruttano il cosiddetto fotociclo, cioè la sequenza di modifiche strutturali che la batteriorodopsina subisce in risposta alla luce. (Nello stato fondamentale la molecola è denominata *bR* e ciascuno stato intermedio della sequenza è contrassegnato da una lettera dell'alfabeto.) I diversi stati intermedi possono essere usati per rappresentare i dati.

Inoltre questi stati intermedi assorbono luce in regioni differenti dello spettro visibile. Di conseguenza i dati possono essere letti semplicemente illuminando le molecole con luce laser e poi osservando quali lunghezze d'onda non riescano a raggiungere il rivelatore. Dato che possiamo alterare la struttura della batteriorodopsina con un laser e poi, con un altro laser, stabilire quali stati intermedi si siano formati, disponiamo di quanto è necessario per scrivere e per leggere la memoria.

I dispositivi oggi allo studio sfruttano per lo più lo stato fondamentale e uno stato intermedio della batteriorodopsina, cui vengono associati rispettivamente i simboli 0 e 1. La commutazione da uno stato all'altro è controllata da un fascio laser. Le prime memorie basate sulla batteriorodopsina funzionavano per lo più alle bassissime temperature dell'azoto liquido, alle quali si poteva controllare la commutazione indotta dalla luce tra la struttura iniziale *bR* e uno stato intermedio detto *K*. Questi dispositivi erano molto più rapidi dei commutatori di semiconduttore (il passaggio da *bR* a *K* richiede pochi millesimi di miliardesimo di secondo, rispetto ai miliardesimi di secondo richiesti da un comune dispositivo a semiconduttore), ma la necessità di lavorare a temperature così basse ne impediva un uso generalizzato.

Oggi quasi tutti i dispositivi a base di batteriorodopsina funzionano a temperatura ambiente o quasi, dov'è stabile un altro stato intermedio, *M*. Gran parte delle attuali memorie a base di batteriorodopsina contiene il commutatore *bR-M*, ma altre strutture potrebbero rivelarsi ancora più utili nei sistemi informatici basati su proteine.

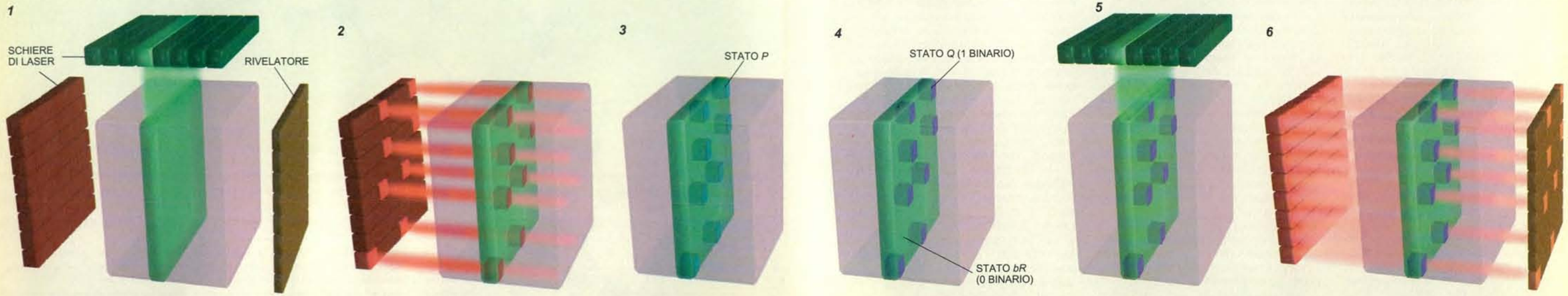
L'elaborazione parallela

Alcune delle strutture intermedie che si generano quando la batteriorodopsina viene esposta inizialmente alla luce si trasformano in strutture insolite quando assorbono energia da un secondo fascio laser, in un processo di «architettura sequenziale monofotonica». Ad esempio, a partire dallo stato intermedio *O* si ha una reazione di diramazione verso le strutture *P* e *Q*, che sono generate da due impulsi consecutivi di luce laser, prima verde e poi rossa. Sebbene *P* abbia una vita piuttosto breve, decade nella forma *Q*, la cui stabilità può arrivare anche ad alcuni anni. Grazie alla sua notevole stabilità, lo stato *Q* ha grandi potenzialità come memoria di lunga durata e di elevata densità.

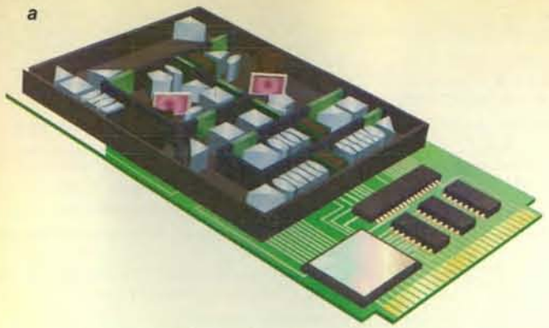
Gli stati intermedi *P* e *Q* che si formano in una architettura sequenziale monofotonica sono particolarmente utili per l'elaborazione parallela dei dati. Per la scrittura parallela introduciamo un'altra innovazione, la registrazione tridimensionale dei dati. Un cubo di batteriorodopsina è circondato da due schiere di laser collocate l'una perpendicolarmente all'altra. Una delle schiere, formata da laser per la «messa in pagina» tutti sintonizzati sul verde, attiva il fotociclo della batteriorodopsina in una sezione piana quadrata del cubo, o pagina, scelta ad arbitrio. Dopo alcuni millisecondi, quando il numero delle strutture intermedie *O* è prossimo al massimo, viene attivata l'altra schiera di fasci laser, a luce rossa.

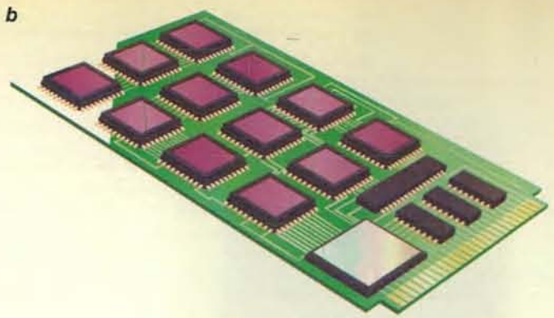
La seconda schiera è programmata per illuminare solo la regione della pagina attivata dove debbono essere scritti i dati: qui le molecole vengono portate nella struttura *P*. Poi quest'ultima decade nello stato *Q*, che è molto stabile. Se associamo la struttura *bR* allo stato binario 0 ed entrambe le strutture *P* e *Q* allo stato binario 1, il procedimento è analogo alla commutazione binaria che ha luogo nelle memorie a semiconduttore o magnetiche. Dato che la schiera di laser può attivare molecole situate in varie zone della pagina prescelta, si possono scrivere simultaneamente - ossia in parallelo - dati in diverse posizioni, o indirizzi.

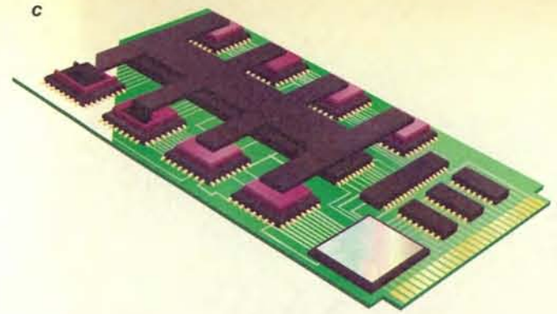
Il nostro sistema per leggere una memoria immagazzinata, sia durante l'elaborazione sia durante l'estrazione di un risultato, si basa sull'assorbimento selettivo di luce rossa da parte dello stato intermedio *O*. Per leggere più dati in parallelo si comincia come nel procedimento di scrittura. Il fascio verde di messa in pagina illumina il quadrato di proteina da leggere, avviando il fotociclo normale delle molecole di batteriorodopsina a partire dallo stato *bR*. Dopo

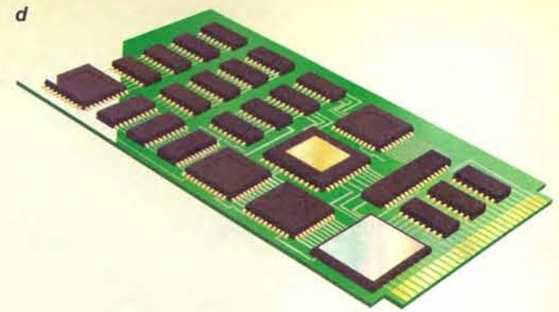


La scrittura di dati in cubi di batteriorodopsina (*in viola*) e la successiva lettura sono compiute mediante fasci laser. Il procedimento di scrittura comincia facendo passare luce laser di colore verde attraverso un piano del cubo (*1*); così si avvia il fotociclo della proteina. Poi si espongono a luce laser rossa (*2*) quelle molecole del piano che devono essere trasformate in simboli binari 1; le altre molecole rappresentano simboli 0. Le molecole trasformate vanno prima nello stato *P* (*3*) e poi decadono nella struttura *Q* (*4*). Anche la lettura della memoria a base di proteina comincia con l'attivazione del piano mediante luce verde (*5*); poi si trasmette luce laser rossa di bassa intensità. Le molecole che all'inizio erano nello stato *bR* assorbono la luce rossa, mentre quelle che erano negli stati *P* o *Q* la lasciano passare. Così la configurazione risultante di zone chiare e scure - cioè di simboli 0 e 1 - può essere letta da un rivelatore collocato di fronte alla schiera di laser rossi (*6*).









I calcolatori del futuro potrebbero essere ibridi, fatti cioè di schede contenenti proteine (*in viola*) e semiconduttori. Qui sono illustrate alcune schede, non ancora costruite: una memoria associativa (*a*) e una memoria tridimensionale con 32 gigabyte di memoria permanente (*b*) e otto gigabyte di memoria amovibile (*c*). Accoppiate a un'unità centrale di elaborazione fatta di materiale semiconduttore (*d*), queste schede formerebbero un calcolatore completo di elevate capacità.

due millisecondi tutta la schiera di laser viene regolata su luce rossa di bassissima intensità. Le molecole che si trovano nello stato binario 1 (strutture intermedie *P* o *Q*) non assorbono questa luce rossa e non cambiano stato.

Tuttavia le molecole che all'inizio si trovavano nello stato binario 0 (*bR*) assorbono la luce (ma non cambiano struttura) perché il ciclo le ha portate nella struttura intermedia *O* che assorbe il rosso. La luce che attraversa il cubo di memoria viene proiettata su un rivelatore che registra le posizioni delle strutture *O* e delle strutture *P* o *Q*: in altre parole, il rivelatore legge i simboli 0 e 1. Il procedimento di lettura dura in tutto circa 10 millisecondi, con una velocità di 10 megabyte al secondo per ciascuna pagina di memoria.

Le memorie tridimensionali

Oltre a facilitare l'elaborazione parallela, le strutture tridimensionali di batteriorodopsina offrono una capacità di memoria molto maggiore rispetto alle memorie ottiche bidimensionali. Ad esempio, un sistema piuttosto recente di memoria non biologica contiene una sottile pellicola di materiale magnetico su cui si può scrivere con un fascio laser e che può essere cancellata da un campo magnetico. Queste memorie, che sono bidimensionali perché i dati vengono registrati sulla superficie del disco, hanno una capacità che non supera i 100 milioni di bit per centimetro quadrato.

Viceversa le memorie ottiche tridimensionali possono in teoria raggiungere densità di mille miliardi di bit per centimetro cubo. In pratica, limitazioni ottiche e di hardware abbassano le densità raggiungibili nelle memorie volumetriche, ma si ritiene che sia possibile raggiungere capacità 300 volte superiori ai dispositivi bidimensionali. Sono convinto che l'influenza più importante che la bioelettronica avrà a breve termine sull'hardware informatico riguarderà proprio le memorie volumetriche.

Le memorie tridimensionali presentano anche l'importante vantaggio della velocità. La combinazione di registrazione tridimensionale e architettura parallela accresce la velocità di queste memorie, così come l'elaborazione parallela effettuata dal cervello umano supplisce alla relativa lentezza dei processi neuronali e fa del cervello una macchina pensante dotata di riflessi rapidi e capace di prendere decisioni immediate. Il procedimento di scrittura che ho descritto richiede circa 10 millisecondi. Se si illumina un quadrato di 1024 per 1024 bit contenuto in un cubo di proteina, si possono inserire in memoria 1 048 576 bit, cioè circa 105 chilobyte, in un ciclo di 10 millisecondi. Ciò corrisponde a una velocità di scrittura di 10 milioni di caratteri al secondo, paragonabile a quella di una memoria a semiconduttore non molto rapida. Tuttavia ciascun dispositivo di memoria può accedere a più cubi di dati, e la velocità della memoria è proporzionale al numero di cubi in parallelo. Ad esempio una memoria di otto cubi funzionerebbe alla velocità molto più alta di 80 milioni di caratteri al secondo.

Per ottenere una lettura e una scrittura precise, la composizione fisica dei cubi di memoria deve essere molto uniforme: se in una zona vi fossero troppe molecole, o troppo poche, l'informazione ivi registrata verrebbe distorta. Cubi di batteriorodopsina aventi l'omogeneità desiderata possono essere fabbricati in condizioni di microgravità. Questa possibilità è stata studiata nel corso di due voli della navetta spaziale organizzati dal W. M. Keck Center for Molecular Electronics della Syracuse University, in collaborazione con la BioServe Space Technologies, il Rome Laboratory della US Air Force e la NASA. I risultati sono stati incoraggianti e sono previsti ulteriori voli.

Sono ora allo studio molti altri sistemi informatici basati sulla batteriorodopsina. Per esempio, sembra che le biomolecole si prestino alla costruzione delle memorie associative necessarie per le reti neurali e, un giorno, anche per l'intelligenza artificiale.

Le reti neurali

Le memorie associative funzionano in modo alquanto diverso da quelle impiegate nelle architetture informatiche attuali. Se un insieme di dati, spesso sotto forma di immagine, viene presentato a una memoria associativa, tutto il banco di memoria viene esaminato fino a trovare un insieme di dati che coincida con quello presentato. In certi casi, se non trova un'immagine identica all'originale, il calcolatore propone quella che più le si avvicina, fornendo una risposta basata su un'ipotesi ragionevole. Dato che il cervello umano opera in regime associativo, molti informatici ritengono che, se si vuole arrivare all'intelligenza artificiale, sarà necessario costruire memorie associative di grande capacità.

Nel mio laboratorio è stata messa a punto una memoria associativa che si basa sulle proprietà olografiche di sottili pellicole di batteriorodopsina. Gli ologrammi consentono di registrare più immagini nello stesso segmento di memoria, permettendo l'analisi simultanea di grandi quantità di dati. Questo sistema di memoria è basato sulla configurazione classica proposta da Eung G. Paek e Demetri Psaltis del California Institute of Technology (si veda l'articolo *Il calcolatore ottico neuronico* di Yaser S. Abu-Mostafa e Demetri Psaltis in «Le Scienze» n. 225, maggio 1987). Abbiamo constatato che la batteriorodopsina presenta evidenti vantaggi rispetto ai cristalli fotorifrangenti utilizzati per fabbricare queste memorie. Dato che la proteina è più sensibile alla luce che non i cristalli inorganici, si possono usare livelli di luce inferiori; quindi la lettura e la scrittura da e in memoria richiedono meno energia e la velocità delle operazioni è più elevata. Inoltre la batteriorodopsina consente un numero di operazioni di lettura e scrittura più alto rispetto ai cristalli, che dopo un certo numero di cicli di lettura e scrittura presentano fenomeni di fatica.

Mentre continuano gli studi sulla batteriorodopsina naturale, in molti laboratori si indaga anche sulla possibilità d'impiegare nei dispositivi informatici forme modificate della proteina. In particolare si studiano versioni della molecola costruite con l'ingegneria genetica, nelle quali un amminoacido è sostituito da un altro per migliorare le proprietà utili in applicazioni particolari. Ad esempio, rimuovendo dalla proteina un amminoacido interno, si può prolungare la durata dello stato *M* del fotociclo, come hanno dimostrato Norbert Hampp e Christoph Bräuchle dell'Università di Monaco di Baviera, in collaborazione con Oesterhelt.

Naturalmente i calcolatori biomolecolari rappresentano il traguardo ultimo, ma, come ho già detto, si ritiene in genere che il primo passo verso la produzione di queste macchine sarà la costruzione di sistemi ibridi, in cui vengano combinate le caratteristiche migliori delle architetture a semiconduttori e di quelle molecolari. In particolare la tecnologia ibrida, comprendente memorie di alta densità a base di proteine, potrebbe contribuire a risolvere il cronico problema della capacità delle memorie.

Nell'ultimo decennio la velocità delle unità di elaborazione è aumentata di quasi mille volte, mentre la capacità delle memorie esterne è cresciuta solo di cinquanta volte. Inoltre il trasferimento dei dati all'interno del calcolatore resta la principale strozzatura che limita le prestazioni. L'elaborazione parallela e i collegamenti ottici, entrambi resi più veloci nei calcolatori ibridi che sfruttano l'efficienza della commutazione basata sulle biomolecole, permettono la registrazione, il trasferimento e l'elaborazione di enormi quantità di dati.

Per studiare le possibilità offerte dai calcolatori ibridi, nel mio laboratorio se ne sta ora progettando uno contenente quattro tipi di unità di memoria o di elaborazione, chiamate schede. La scheda con l'unità centrale di elaborazione di questo calcolatore si baserà sulla tradizionale tecnologia dei semiconduttori. Due schede conterranno una memoria volumetrica a base proteica con una capacità complessiva di circa 40 gigabyte; una di queste schede sarà una memoria veloce permanente, ad accesso casuale, senza parti mobili; l'altra sarà una memoria amovibile a lungo termine, meno costosa. La quarta scheda conterrà una memoria associativa a base di pellicole di batteriorodopsina.

Il futuro dei calcolatori

Il calcolatore ibrido che abbiamo in mente dovrebbe risultare molto flessibile. Valendosi di particolari combinazioni delle schede di memoria descritte, dovrebbe essere in grado di trattare grandi quantità di dati, di eseguire complesse simulazioni scientifiche o di fungere da straordinaria piattaforma per lo studio dell'intelligenza artificiale. Dotata di quasi un terabyte (10^{12} byte) di memoria in cubi di batteriorodopsina, questa macchina gestirebbe con grande velocità basi di dati di grandi dimensioni. Infatti, accoppiando l'elaborazione tramite memoria associativa con le prestazioni delle memorie volumetriche, le ricerche nelle basi di dati risulterebbero di molti ordini di grandezza più rapide di oggi. Poiché questo calcolatore ibrido può essere progettato in modo da funzionare come un calcolatore neurale associativo capace di apprendere e di analizzare dati e immagini più o meno come fa il cervello umano, l'importanza che potrebbero avere le macchine ibride negli studi di intelligenza artificiale non va sottovalutata.

Per quanto il mio gruppo, come altri, abbia ottenuto buoni risultati nella messa a punto delle memorie volumetriche e delle unità di elaborazione associative, per poter costruire un calcolatore ibrido pienamente funzionante occorre ancora molto lavoro. Può darsi che durante la progettazione di un prototipo potente, ma di costo ragionevole molti dei componenti hardware che abbiamo descritto vengano sostituiti da altre architetture concorrenti. Riteniamo comunque che entro otto anni esisterà un calcolatore ibrido di qualche tipo.

Crediamo inoltre che nei prossimi due decenni questi calcolatori saranno le architetture dominanti per certi tipi di elaborazione, come i calcoli scientifici e le applicazioni multimediali. Gli utenti dei calcolatori personali potranno usare grandi ed economici banchi di memoria con capacità di molti gigabyte e memorie amovibili con capacità di pochi gigabyte contenute in piccoli cubi. Si pensi alla comodità di portare in tasca un cubetto che contiene una grande enciclopedia e tutte le parole che abbiamo scritto negli ultimi 10 anni.

Ma le applicazioni più clamorose potrebbero riguardare un altro campo. Dotati di terabyte di memoria, di capacità associative neurali e di una grande potenza di calcolo parallelo, i calcolatori ibridi avranno per la prima volta le tre caratteristiche hardware decisive per l'intelligenza artificiale. Siamo proprio alle soglie di una nuova e stimolante era dell'informatica.

BIBLIOGRAFIA

PARTHENOPOULOS DIMITRI A. e RENTZEPIS PETER M., *Three-Dimensional Optical Storage Memory* in «Science», 245, 25 agosto 1989.

OESTERHELT DIETER, BRÄUCHLE CHRISTOPH e HAMPP NORBERT, *Bacteriorhodopsin: A Biological Material for Information Processing* in «Quarterly Reviews of Biophysics», 24, n. 4, novembre 1991.

BIRGE ROBERT R., *Protein-Based Optical Computing and Memories* in «Computer», 25, n. 11, novembre 1992.

BIRGE ROBERT R., *Protein-Based Three-Dimensional Memory* in «American Scientist», 82, n. 4, luglio-agosto 1994.

Il nettare e l'impollinazione

Il liquido ricco di zuccheri che l'animale impollinatore riceve come ricompensa per il suo aiuto alla riproduzione delle piante viene prodotto all'interno di strutture altamente specializzate

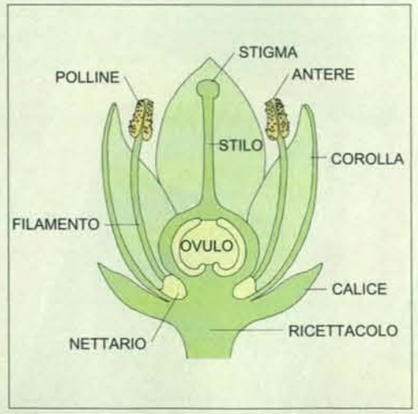
di Ettore Pacini, Massimo Nepi e Fabrizio Ciampolini

Benché molte piante dispongano di altri sistemi per propagarsi, anche per gli organismi vegetali la riproduzione sessuale rimane l'evento chiave della vita, l'unico che consenta un rimescolamento del patrimonio genico. Per fare incontrare i gameti o diffondere il risultato della loro unione, il seme, l'evoluzione ha sviluppato, a seconda dell'ambiente di vita, svariati meccanismi. Nelle piante acquatiche, le strutture riproduttive vengono disperse passivamente, cioè dalle correnti, o autonomamente, mediante i flagelli. Nelle piante terrestri più primitive come muschi o felci i gameti maschili vengono dispersi autonomamente, mentre le spore, il polline e i semi vengono propagati dal vento. Con l'avvento delle angiosperme, invece, polline e semi vengono dispersi, oltre che dal vento, anche dagli animali, soprattutto insetti, ma anche uccelli e mammiferi.

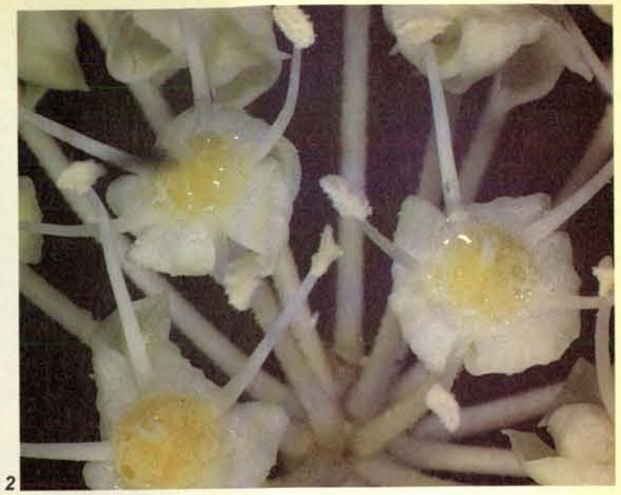
Le piante attraggono gli animali che diffondono il polline e i semi mediante la «seduzione», cioè promettendo ricompense o, più raramente, con l'inganno, ossia mediante falsi messaggi. Le ricompense più comuni che gli animali trovano nei fiori sono il polline e/o il nettare. Quando si tratta di polline, la pianta ne deve produrre una quantità sufficiente sia a soddisfare gli animali raccoglitori sia a consentire l'impollinazione.

Il nettare è un liquido più o meno viscoso che viene secreto verso l'esterno da strutture specializzate dette nettàri. I più conosciuti sono quelli che si trovano nel fiore, detti perciò fiorali, che sono implicati nell'attrazione degli animali impollinatori. Questi, raccogliendo attivamente il nettare, si caricano del polline e lo depositano, incidentalmente, sulla parte femminile del fiore deputata a raccoglierlo. Non sempre l'animale raccoglitore svolge anche il compito di disperditore: può limitarsi a muovere le antere, favorendo così il distacco del polline la cui dispersione è da questo momento affidata al vento.

Un altro tipo di nettario è quello che si trova in parti non riproduttive della



1


2

3

In alto nella pagina a fronte è rappresentato un ideale fiore ermafrodito. La posizione delle antere e dei nettàri è strategica in quanto favorisce sia il carico e lo scarico del polline da parte di un insetto impollinatore sia l'impollinazione incrociata. Le fotografie in queste due pagine mostrano diversi tipi di nettàri fiorali (*1-7*) ed extrafiorali (*8*). Nell'elleboro (*1*) i nettàri formano una corona di trombette verdi sul cui fondo si accumula il nettare; nell'aralia (*2*) il nettare è secreto in gocce accessibili a molti insetti; nella fotografia *3* si può vedere un'ape operaia che visita un fiore di edera e ne raccoglie il polline, mentre nella *4* si osservano tre specie, *Linaria vulgaris*, *L. cymbalaria* e *Centhranthus ruber*, in cui il nettare si raccoglie in fondo allo sperone della corolla, accessibile alle farfalle; nell'aloe (*5*) il nettare è viscoso e si ferma alla bocca della corolla fino a quando non è raccolto da piccoli uccelli; nella fotografia *6* un'ape raccoglie il nettare di *Lantana*; la pianta visitata nella fotografia *7* è *Lythrum salicaria*; l'ultimo esempio (*8*) mostra il nettario extrafiorale del ricino che, alla base delle foglie, forma un piccolo rilievo che resta attivo alcuni mesi.

4

5

6

7

8

LOCALIZZAZIONE SISTEMATICA, TIPI E FUNZIONI DEI NETTÀRI

Pteridofite (*Pteridium aquilinum*)	I nettàri servono a ricompensare le formiche che scacciano i predatori.
Gimnosperme	Non ci sono nettàri ma strutture che sono coinvolte nell'impollinazione, che è di tipo anemofilo.
Angiosperme nettàri extrafiorali	a. Dove sono presenti anche i nettàri fiorali facilitano l'avvicinarsi degli insetti ai fiori. b. Nelle specie che non hanno i nettàri fiorali possono servire a indurre la visita dei pronubi o a ricompensare le formiche che scacciano i predatori es. *Acacia*. c. I nettari extrafiorali di *Ipomaea*, per il loro contenuto sgradevole, scoraggiano gli erbivori che si nutrono di nettare.
Angiosperme nettàri fiorali esposti	Il nettare può essere raccolto anche da parte di insetti che non si caricano di polline.
Angiosperme nettàri fiorali nascosti	Il nettare viene raccolto dagli insetti capaci di arrivare ai nettàri che contemporaneamente impollinano. Il nettare può essere «rubato» dall'esterno dagli insetti capaci di percepirlo.
Angiosperme pseudonettàri	I nettàri fiorali attraggono gli impollinatori che trovano la ricompensa es. *Parnassia*.

pianta e viene perciò detto extrafiorale. I nettàri extrafiorali possono avere sia una funzione di ricompensa per le formiche, che proteggono la pianta dai predatori, sia una funzione di deterrente per gli insetti erbivori, in quanto contengono prodotti a essi sgradevoli.

Da quanto detto sopra si evidenzia che i nettàri non sono sempre strutture con una medesima origine anatomica e funzione. Non sono filogeneticamente continui, ma rappresentano piuttosto il risultato di una interazione con gli animali che può essere sia positiva sia negativa. Da un punto di vista evolutivo i primi nettàri che si conoscano sono quelli di *Pteridium aquilinum* (una felce) e hanno la funzione di attrarre le formiche con conseguente scoraggiamento di eventuali predatori.

Il nettare può essere raccolto da numerosi animali: insetti, piccoli uccelli come il colibrì, pipistrelli, piccoli marsupiali. Tra questi ve ne sono alcuni che lo consumano immediatamente, come fanno ditteri, lepidotteri, uccelli e pipistrelli. Altri lo immagazzinano in un diverticolo del tratto digerente, per poi portarlo nel nido dove viene trasformato in miele e usato come nutrimento per le larve, come fanno le api e altri imenotteri sociali. La trasformazione del nettare in miele inizia già nella sacca mielaria prima che l'ape arrivi all'alveare; la sacca contiene enzimi che scindono il saccarosio del nettare in glucosio e fruttosio, due zuccheri più facilmente digeribili. Nell'alveare avviene invece l'evaporazione della parte liquida fino a raggiungere un contenuto idrico che si aggira intorno al 15-20 per cento. Una volta completata la trasformazione, la cella che contiene il nettare viene sigillata con un tappo di cera.

Nel caso di molte piante coltivate la maturazione dei frutti e dei semi dipende dall'impollinazione effettuata dalle api. I nettàri sono presenti nei fiori di piante di interesse economico quali cocomero, albicocco, cavolo, cetriolo, colza, cotone, erba medica, fagiolo, fava, girasole, soia, trifoglio, zucca e così via. Si capisce perciò come queste strutture fiorali non rivestano solamente un importante ruolo ecologico ma abbiano anche una notevole importanza economica. Allo stesso modo le api, comunemente apprezzate perché producono il miele, sono molto più importanti come insetti impollinatori, da cui dipendono i raccolti di molte specie coltivate.

I fiori, a seconda della posizione, accessibilità del nettario e composizione del nettare, possono essere visitati da uno solo o da più tipi di impollinatori. Quando il nettare si accumula sul fondo di corolle molto lunghe e sottili, o di diverticoli della corolla, detti speroni, è accessibile solo a insetti dotati di un lungo apparato buccale, come le farfalle e i sirfidi. Se invece il nettare è esposto, potrà essere raccolto da più tipi di impollinatori i quali non avranno sempre la medesima efficienza. Infatti ogni insetto, visitando un fiore, può portare un carico medio di polline che è costante per ciascuna specie; inoltre ogni impollinatore ha un diverso grado di fedeltà nei confronti della pianta visitata. Non tutti gli animali raccoglitori sono perciò efficienti impollinatori.

A seconda della morfologia del fiore, di quella dell'animale e di cosa questo raccoglie, si possono avere diverse modalità di adesione del polline o del nettare alle varie parti del corpo del visitatore.

Tra tutti gli organismi impollinatori gli insetti rivestono un ruolo principale e tra questi le api si distinguono per la loro elevata efficienza. Esse infatti hanno un insieme di caratteristiche e abitudini particolarmente adatte a questo compito: un corpo coperto di peli che favoriscono l'adesione di numerosi granuli di polline, un apparato lambente-succhiatore per cui non danneggiano le parti fiorali, un'ottima capacità di volo (riescono infatti a percorrere in un solo viaggio anche un chilometro), la capacità di visitare molti fiori per unità di tempo, una spiccata sensibilità per i segnali specifici dei fiori e, infine, un'organizzazione che consente loro di visitare i fiori due volte, perché nell'alveare ci sono le operaie che raccolgono il nettare e quelle che raccolgono il polline.

Il fatto che le api siano insetti sociali è molto importante dal punto di vista dell'impollinazione, in quanto le operaie non lavorano solo per il proprio sostentamento ma per quello di tutta la colonia, compiendo una maggior quantità di lavoro e quindi, ai fini della pianta, un maggior numero di viaggi tra un fiore e l'altro. Inoltre, se una specie fornisce una adeguata ricompensa (nettare e/o polline), tendono a visitarla per tutto il periodo della fioritura. Su questo fatto si basa la fedeltà di visita delle api che assicura una elevata specificità di impollinazione.

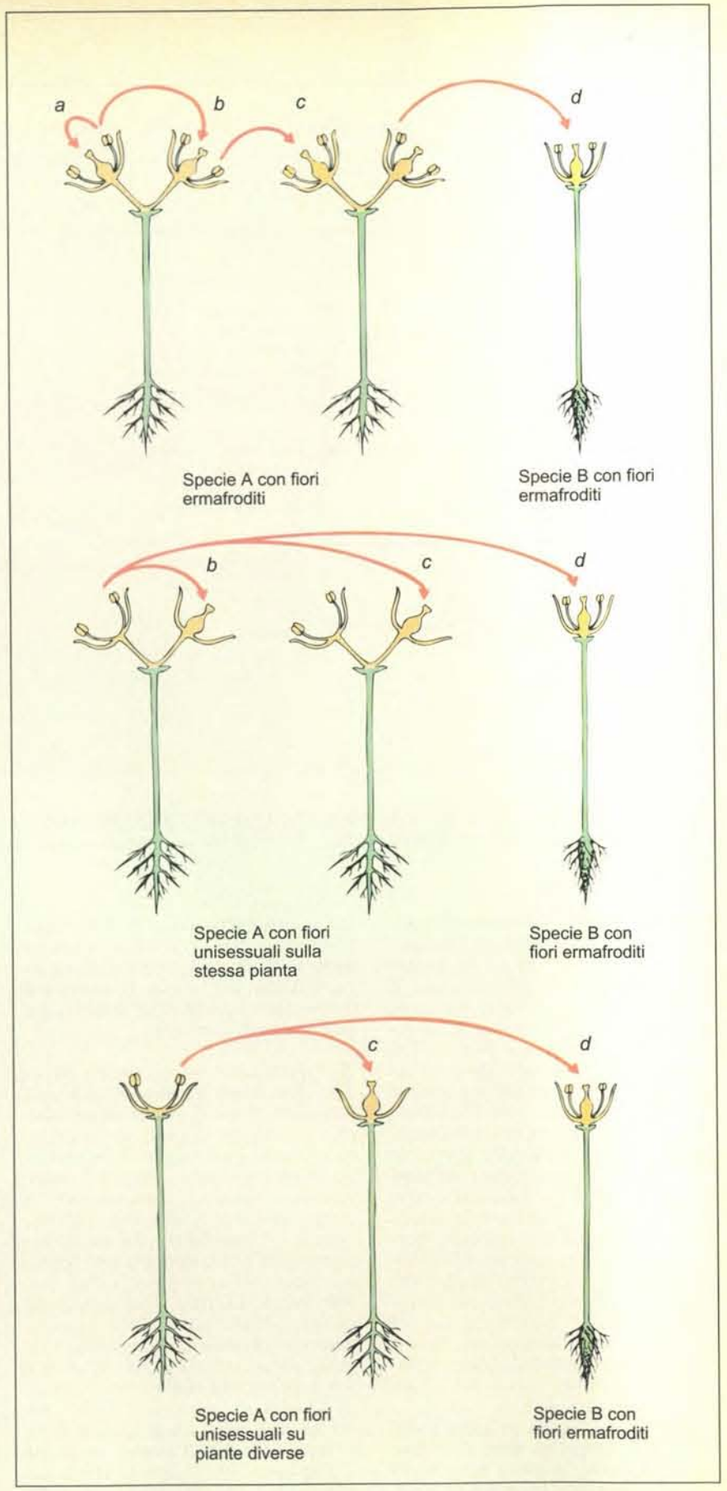
In altri insetti l'efficienza di impollinazione è molto minore e talvolta l'animale raccoglitore può usufruire del nettare senza compiere affatto l'impollinazione. Le farfalle, per il fatto di non essere sociali e di essere scarsamente sensibili a specifici segnali del fiore, raccolgono in successione il nettare di più piante. Esse disperdono così il polline di una specie su fiori di altre specie quando queste fioriscono contemporaneamente in una stessa area. Ci sono anche specie che «rubano» il nettare come i calabroni; questi percepiscono la presenza del nettare dall'esterno del fiore e perforano la corolla e lo succhiano senza compiere l'impollinazione.

Quando un insetto giunge in prossimità di un fiore, attirato dai messaggi visivi (forma, colore) e olfattivi che agiscono a lunga distanza, localizza il nettare solo nel caso in cui sia ben esposto. In molti casi però esso si trova nascosto all'interno del fiore oppure è raccolto in ricettacoli secondari lontani dal luogo di secrezione. Esistono allora dei meccanismi, per lo più di tipo visivo, che agiscono a corta distanza e richiamano l'impollinatore. Alcune volte il nettare stesso contiene delle sostanze fluorescenti, non visibili all'occhio umano, e si rivela agli occhi degli insetti per trasparenza o sotto forma di macchie luminose. È questo il caso del convolvolo, del cetriolo, dell'erica, della soia. La fluorescenza del nettare è stata riscontrata in molte altre specie visitate dalle api e può funzionare come segnale della quantità di nettare disponibile, influenzando così le ulteriori visite. Altre volte la corolla presenta vere e proprie piste da seguire per raggiungere il nettare, cioè marcature (linee, punteggiature) che segnalano all'insetto il percorso. All'occhio dell'insetto appaiono sempre come segnali nettamente distinti dalla colorazione del resto della corolla. In *Parnassia palustris* gli insetti vengono attirati a visitare i fiori da «falsi nettàri» ben esposti in prossimità dei nettàri veri.

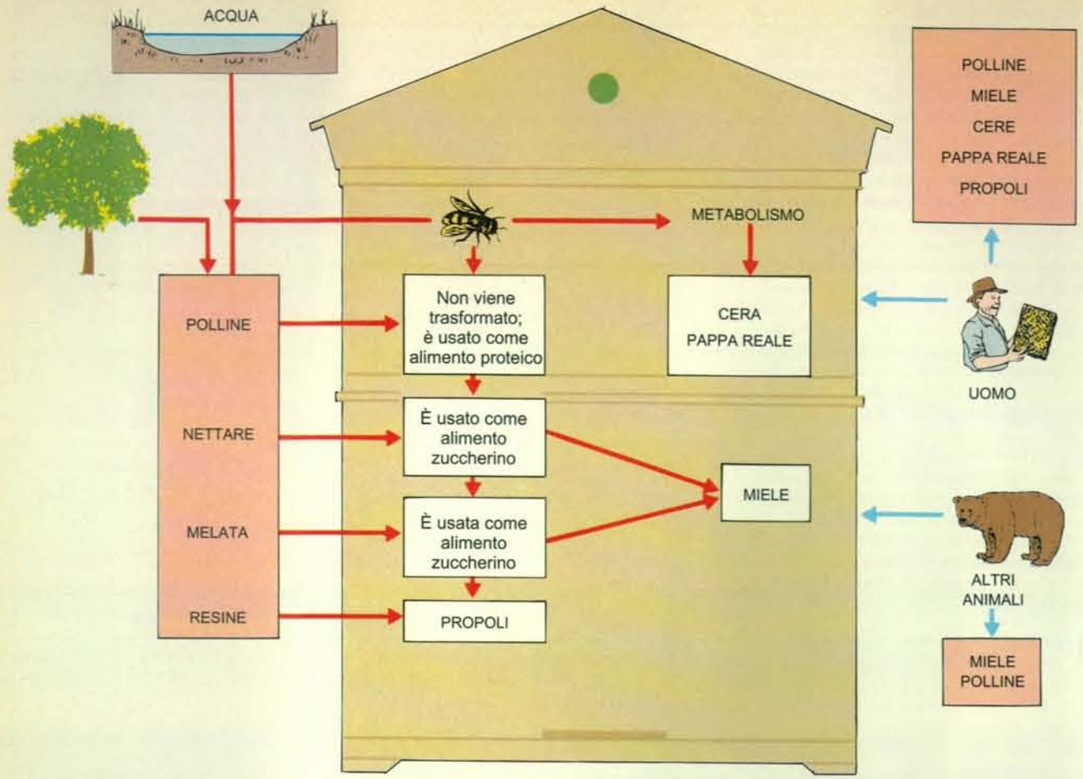
I fiori possono essere unisessuali oppure ermafroditi. Quando presentano entrambi i sessi non è detto che questi siano recettivi contemporaneamente. Normalmente è recettiva per prima la parte maschile; c'è poi una recettività contemporanea dei due sessi e poi solo quella femminile. Il polline è disponibile solamente durante il periodo di recettività maschile. Il nettare può essere presentato all'impollinatore durante tutte le fasi di recettività oppure in una sola di queste; inoltre la composizione e la quantità del nettare può essere differente da una fase all'altra.

Le sfasature dei periodi di recettività e dell'attività dei nettàri determinano differenti possibilità di incrocio. La presentazione di diverse ricompense a seconda del periodo di recettività del fiore determina una successione di visite. L'impollinazione incrociata, detta anche xenogamia, ne risulta quindi facilitata soprattutto nel caso di un efficiente impollinatore come l'ape. Nel caso invece di impollinatori meno specifici come le farfalle ci sarà un maggior numero di incroci del tipo della ibridogamia, soprattutto in quegli ambienti dove ci sono molte piante fiorite contemporaneamente. Quando i fiori sono unisessuali e hanno una impollinazione zoofila, i nettàri possono essere presenti in entrambi i fiori, come avviene nella zucca, o solo in un sesso, normalmente nel fiore femminile, mentre il fiore maschile o fornisce una ricompensa sotto forma di polline o attira l'insetto impollinatore mediante falsi messaggi.

Il nettario è sempre composto da una parte epidermica attraverso la quale avviene la secrezione e da una parte sottostante, il parenchima; quest'ultimo



Le possibilità d'incrocio variano con il tipo di espressione sessuale delle piante. Con *a* si indica l'autogamia, con *b* la geitonogamia, con *c* la xenogamia e con *d* l'ibridogamia.



Materiali raccolti dalle api e loro prodotti di trasformazione. La melata è una secrezione zuccherina prodotta da alcuni insetti che si nutrono della linfa della pianta. I materiali vegetali vengono più o meno trasformati attraverso il metabolismo.

è responsabile della produzione del nettare. Il nettario può produrre attraverso la fotosintesi i materiali per la componente polisaccaridica; in questo caso le cellule del parenchima contengono cloroplasti. Oppure queste sostanze vengono fotosintetizzate in altre parti del fiore o della pianta e sono temporaneamente immagazzinate nel parenchima come amido; questo viene idrolizzato poco prima dell'inizio della secrezione.

Il nettare può fuoriuscire attraverso gli stomi - che in questo caso non sono ingaggiati negli scambi gassosi e sono sempre aperti - o attraverso la rottura della cuticola, oppure attraverso pori presenti nella cuticola stessa. Quest'ultima è un sottile strato formato da materiali cerosi semipermeabili che si trova sulle cellule dell'epidermide e ha, tra l'altro, la funzione di ostacolare la perdita d'acqua da parte della pianta. È infatti particolarmente spessa nei nettàri extrafiorali e in quelli fiorali esposti.

Il nettare può essere presentato agli insetti sotto forma di strato continuo, come avviene per esempio nel fiore di zucca dove occupa una superficie superiore a un centimetro quadrato; può accumularsi sul fondo di uno sperone, come avviene nella *Linaria*; oppure può formare una o più goccioline su una superficie piatta o leggermente curva come è il caso dell'*Aralia*. Il nettare può anche essere secreto da un tessuto compatto o da peli secretori.

La quantità di nettare secreta da un fiore è ampiamente variabile ed è funzione del tipo di insetto impollinatore e del numero di ovuli da fecondare. Nel girasole ogni singolo fiore dell'infiorescenza produce circa 0,2 milligrammi di nettare; il fiore maschile del banano invece ne secerne circa 267 milligrammi. La produzione del nettare può essere della durata di poche ore, oppure può protrarsi per più giorni. Nel caso della zucca il nettare viene escreto per tre ore; essendo questa pianta monoica, cioè con fiori maschili e femminili sulla stessa pianta, il volume del nettare e la sua composizione differiscono a seconda del sesso che lo produce. Nella *Linaria vulgaris*, che è ermafrodita, il nettare viene escreto nell'arco di sei giorni, quattro prima che il fiore si apra e due dopo; è da notare che il fiore, se contiene il nettare, continua a essere visitato per altri tre giorni. I nettàri extrafiorali producono una quantità giornaliera assai limitata, ma trovandosi spesso alla base delle foglie, come nel ricino, possono restare attivi per alcuni mesi.

Le api raccolgono il nettare nella sacca mielaria che può contenerne fino a 70 milligrammi, ma in realtà non ne portano mai più di 40 milligrammi, un volume molto basso rispetto alla media del nettare prodotto dai fiori. Le api si potrebbero saziare con una sola visita, ma questo non avviene; evidentemente esiste un meccanismo che induce le api a visitare più fiori e che rende quindi più efficiente l'impollinazione. La stessa cosa si può dire anche per le farfalle.

Anche la composizione del nettare è estremamente variabile ed eterogenea. Le sostanze che vi si ritrovano in maggiore concentrazione sono gli zuccheri: glucosio, fruttosio e saccarosio. La loro concentrazione può avere un ampio spettro di valori: dall'otto per cento in *Fritillaria* al 76 per cento nell'origano; più comunemente varia tra il 30 e il 40 per cento.

La percentuale relativa dei tre principali zuccheri dipende dagli animali raccoglitori. I colibrì, le farfalle e le formi-

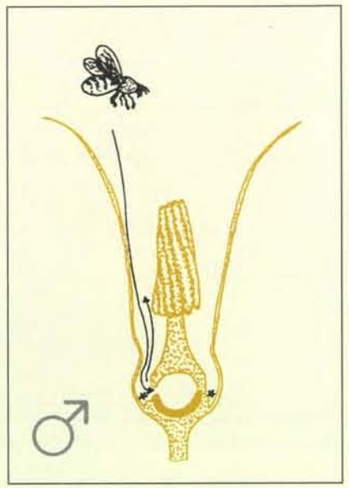
che preferiscono generalmente nettari nei quali domina il saccarosio; le api quelli in cui i tre componenti hanno concentrazioni simili.

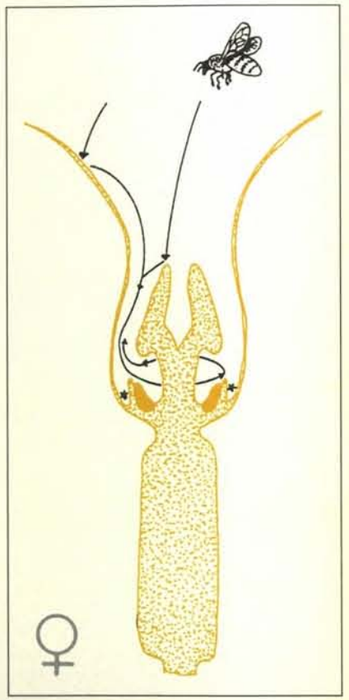
Oltre agli zuccheri, nel nettare si trovano anche sostanze di altra natura presenti però in concentrazioni assai minori: proteine, amminoacidi, lipidi, vitamine. Le proteine sono per lo più enzimatiche (invertasi, transglucosidasi, fosfatasi). La componente amminoacidica è particolarmente alta nei nettari raccolti dalle farfalle. Queste infatti, non essendo interessate al polline, trovano nel nettare l'unica fonte proteica. Al contrario, per le api è il polline la principale fonte proteica; esse raccolgono il nettare soprattutto per il contenuto zuccherino. Numerose vitamine sono state riscontrate in alcuni nettari, ma la più comune e abbondante è la vitamina C. È probabile che svolga una funzione antiossidante, soprattutto in quei nettari che mostrano un più alto contenuto in lipidi, come quello di *Catalpa speciosa* che appare lattescente.

Nel nettare non sono presenti solamente sostanze appetite dagli insetti, ma anche nocive ad alcuni di essi. Si tratta di composti di diversa natura: alcaloidi, glucosidi, fenoli. Queste sostanze hanno un ruolo fondamentale nello scoraggiare la predazione di insetti erbivori o nell'evitare la visita di insetti «opportunisti» che si nutrono del nettare senza compiere l'impollinazione. Oltre alle sopracitate sostanze organiche, nel nettare sono presenti anche elementi inorganici.

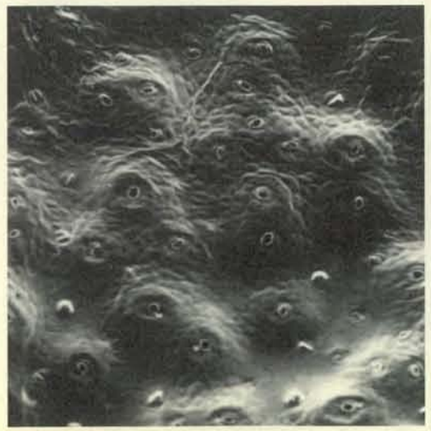
Quantità e composizione del nettare non sono costanti all'interno di una specie ma variano in funzione di temperatura, umidità atmosferica e disponibilità di acqua nel suolo. Forse è per questa ragione che le api, che visitano i fiori di una specie finché sono disponibili, preferiscono visitare più fiori invece di uno solo, ed è per questa ragione che viene facilitata l'impollinazione incrociata. Proprio a causa di queste diversità quantitative e qualitative, che possono essere quindi sia intraspecifiche sia interspecifiche, il nettare può funzionare come mezzo di competizione tra i fiori per assicurarsi la visita degli impollinatori. Quando invece il polline viene disperso per azione del vento, la competizione non esiste perché la dispersione è del tutto passiva e la capacità di trasporto di questo vettore abiotico è praticamente illimitata.

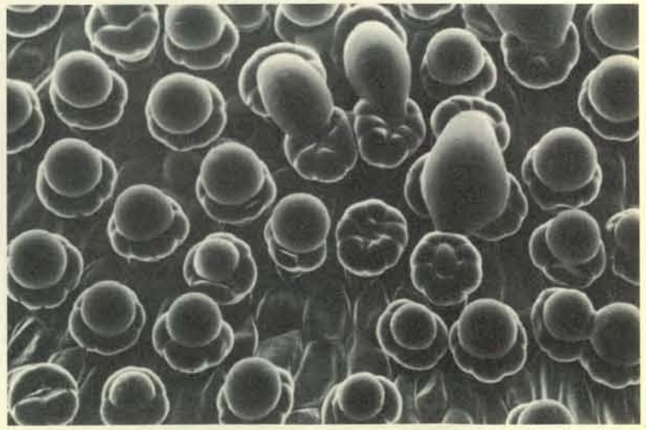
Forse per sfuggire a questa competizione alcune piante elaborano nettàri «estremi» che possono essere raggiunti solo da una specie di animale raccoglitore. Un'orchidea del Madagascar (*Angraecum sesquipedale*) ha uno sperone lungo dai 20 ai 30 centimetri sul cui fondo si raccoglie il nettare. Solo una farfalla (*Xanthopan morgani*), che ha una proboscide lunga fino a 30 centimetri, può raccogliere il nettare e compiere l'impollinazione. Sia la pianta sia l'animale traggono vantaggio reciproco: la pianta perché si assicura una estrema efficienza di impollinazione e annulla la competizione con le altre specie; la farfalla perché si assicura una fonte di cibo non disponibile per nessun altro insetto. Tuttavia l'estrema specializzazione dei nettàri specie-specifici è altamente rischiosa: se l'unico impolli-





La zucca è una specie monoica con fiori dei due sessi sulla stessa pianta. Per raggiungere i nettàri (*in nero*) gli insetti devono compiere percorsi diversi. La microfotografia in basso a sinistra mostra la superficie del nettario di un fiore di zucca con stomi modificati che secernono il nettare. A fianco, nettario di *Cyclanthera* formato da peli secernenti.





	TIPO DI INSETTO VISITATORE E RICOMPENSA	CONSEGUENZE DELLA VISITA E DESTINO DEL NETTARE
	Il fiore è visitato da farfalle che succhiano il nettare con la proboscide.	Il polline si deposita sulla parte della proboscide più vicina alla testa; l'insetto può provocare: autogamia, geitonogamia, xenogamia, ma anche, vista la bassa specificità dell'animale, ibridogamia. Il nettare non raccolto può essere riassorbito.
	Il fiore è visitato dalle api che raccolgono il polline facendo divergere le labbra della corolla.	Il polline si deposita sulla testa dell'insetto; si può avere: autogamia, geitonogamia e xenogamia. Il nettare non raccolto può essere riassorbito.
	Il nettare viene raccolto dall'esterno del fiore dai calabroni che non compiono l'impollinazione.	Il fiore, se viene visitato ripetutamente da insetti «ladri», rimane sprovvisto di nettare; si può avere autogamia.
	Il fiore non viene visitato a causa della brutta stagione o per mancanza di insetti.	Può avvenire l'autogamia e il nettare è totalmente riassorbito.

Questo schema mette in evidenza i rapporti tra il fiore di *Linaria vulgaris* e gli insetti che lo visitano abitualmente.

natore scompare, la specie non può più riprodursi per via sessuata ed è quindi destinata a sua volta all'estinzione.

La produzione e la secrezione del nettare sono processi che hanno notevoli costi energetici. Nel caso dei nettari fiorali di *Asclepias syriaca,* più di un terzo dell'energia fotosintetica giornaliera può essere impiegato nella produzione del nettare. Per questo le piante, quando ciò è possibile, cercano di risparmiare. La viola mammola produce due tipi di fiori, chasmogami e cleistogami. I primi sono quelli in cui può avvenire l'impollinazione incrociata e vengono prodotti nei momenti di abbondanza di nutrienti, i secondi non si aprono perché avviene l'autoimpollinazione, e sono prodotti nei momenti di carenza di nutrienti. I fiori chasmogami hanno uno sperone ben evidente in cui si raccoglie il nettare, mentre in quelli cleistogami lo sperone è più piccolo e senza nettare.

Dato l'alto costo della produzione del nettare, la pianta cerca di recuperare l'energia investita se i fiori non sono stati visitati. Questo è stato da noi studiato nella zucca e nella *Linaria*. In queste piante il nettare viene riassorbito e i materiali che ne derivano possono essere riciclati nella parte vegetativa. Un tale riassorbimento è stato documentato solo in poche specie, ma è probabile che la reale estensione di questo fenomeno sia più ampia di quanto testimonia la letteratura in proposito. È probabile che sia più frequente soprattutto in quelle specie che producono un'abbondante quantità di nettare, piuttosto che in quelle che ne producono poco.

I nettàri fiorali inoltre scompaiono in quelle specie a impollinazione anemofila che appartengono a famiglie tipicamente entomofile come *Mercurialis annua*, ricino (euforbiacee) e *Thalictrum* (ranuncolacee). Si può quindi pensare che il ritorno all'anemofilia rappresenti una soluzione «economica» per evitare di competere con altre piante per la riproduzione. Oltre che dispendiosi dal punto di vista energetico, i nettàri possono costituire una via di accesso per gli agenti patogeni che vengono dispersi attraverso l'atmosfera. Il liquido zuccherino in essi contenuto rappresenta un mezzo di coltura che consente il rapido sviluppo di funghi e batteri. Quindi il riassorbimento del nettare può essere controproducente perché porta i patogeni all'interno della pianta. Per esempio, i batteri responsabili del «colpo di fuoco», una malattia che si manifesta con un appassimento delle foglie simile a quello provocato dal fuoco, entrano negli alberi da frutto attraverso questa via.

BIBLIOGRAFIA

BAKER H.G. e BAKER I., *A Brief Historical Review of the Chemistry of Floral Nectar* in *The Biology of Nectaries,* a cura di B. Bentley e T. Elias, Columbia University Press, 1983.

FAHN A., *Secretory Tissues in Vascular Plants* in «New Phytologist», 108, n. 3, marzo 1988.

BARTH F.G., *Insects and Flowers,* Princeton University Press, 1991.

GALETTO L. e BERNARDELLO L.M., *Extrafloral Nectaries that Attract Ants in Bromeliaceae: Structure and Nectar Composition* in «Canadian Journal of Botany», 70, n. 6, giugno 1992.

NEPI M. e PACINI E., *Pollination, Pollen Viability and Pistil Receptivity in* Cucurbita pepo in «Annals of Botany», 72, n. 6, dicembre 1993.

Sesso e società nei bonobo

Alcuni aspetti del comportamento di questi primati, nostri stretti parenti nel mondo animale, mettono in discussione le tesi che presuppongono una supremazia del maschio nell'evoluzione umana

di Frans B. M. de Waal

Giunti a un punto della storia in cui le donne aspirano a una uguaglianza completa rispetto all'altro sesso, la scienza viene a offrire al movimento femminista un dono da tempo desiderato. Gli scenari evolutivi che vedono invariabilmente il maschio come protagonista (cacciatore, costruttore di utensili e così via) trovano un contraltare in ciò che abbiamo recentemente scoperto sul ruolo centrale (e forse dominante) della femmina nella vita sociale di uno dei nostri parenti più prossimi, il bonobo. Negli anni più recenti le nozioni in nostro possesso su questa scimmia antropomorfa relativamente sconosciuta, capace di comportamenti per nulla «ortodossi», si sono composte in un quadro nitido.

Il bonobo è uno degli ultimi grandi mammiferi scoperti dagli zoologi. La sua identificazione avvenne nel 1929 in un museo coloniale belga: ben lontano quindi dal suo lussureggiante habitat africano. Ernst Schwarz, un anatomista tedesco che stava esaminando un cranio già attribuito, per le sue piccole dimensioni, a un giovane scimpanzé, si rese conto di come quel reperto dovesse appartenere a un animale adulto. Dichiarò così di essersi imbattuto in una nuova sottospecie di scimpanzé. Ben presto, però, il cranio fu ascritto a una specie del tutto distinta, appartenente allo stesso genere (*Pan*) dello scimpanzé.

Il bonobo fu poi classificato come *Pan paniscus* (nome volgare: scimpanzé pigmeo) e chiamato semplicemente Pan, a mo' di diminutivo. Ma io ritengo che se i tassonomisti avessero saputo ciò che oggi conosciamo si sarebbe scelto un altro nome. Il vecchio nome con cui lo scimpanzé compariva nelle classificazioni, *P. satyrus*, riferito alla vaga somiglianza di queste scimmie con i lascivi satiri della mitologia, sarebbe stato in realtà quanto mai appropriato per il bonobo.

I bonobo costituiscono una società centrata sulle femmine ed egualitaria, che sostituisce l'aggressività con l'attività sessuale. Mentre nella maggior parte delle altre specie il comportamento sessuale è una categoria del tutto distinta, nel bonobo il sesso è parte integrante delle relazioni sociali, e non solo tra maschi e femmine. I bonobo esplicano la loro attività sessuale praticamente con qualsiasi partner (anche se questo tipo di rapporto può essere escluso tra membri molto vicini della stessa famiglia). Le interazioni sessuali si svolgono, inoltre, con una frequenza molto maggiore rispetto agli altri primati. Malgrado ciò, il tasso di riproduzione dei bonobo in natura è circa uguale a quello degli scimpanzé. La femmina dà alla luce un solo piccolo per volta, a distanza di cinque-sei anni. Pertanto, i bonobo hanno in comune con la specie umana almeno una caratteristica molto peculiare: la parziale separazione fra attività sessuale e riproduzione.

Un parente prossimo

Questo dato richiama l'attenzione, in quanto il bonobo condivide con noi più del 98 per cento del patrimonio genetico, e ciò lo rende affine all'uomo quanto lo è, poniamo, la volpe rispetto al cane. Si pensa che la separazione fra la nostra linea evolutiva e quella degli scimpanzé e dei bonobo sia avvenuta appena otto milioni di anni fa. La successiva divergenza tra la linea degli scimpanzé e quella dei bonobo ebbe luogo molto più tardi, forse sollecitata dalla necessità per gli scimpanzé di adattarsi ad habitat aridi e relativamente aperti (si veda l'articolo *L'origine dell'uomo nella Rift Valley* di Yves Coppens in «Le Scienze» n. 312, agosto 1994). Viceversa i bonobo non rinunciarono probabilmente mai alla protezione offerta dalla vegetazione. La loro area di distribuzione attuale corrisponde alle foreste pluviali a sud del fiume Zaire, dove sopravvivono non più di 10 000 esemplari. (Date la scarsa velocità di riproduzione della specie, la rapida distruzione dell'habitat tropicale e l'instabilità politica dell'Africa centrale, vi sono seri motivi di preoccupazione per il futuro dei bonobo.)

Se questo scenario evolutivo di continuità ecologica fosse reale, il bonobo potrebbe aver subìto una trasformazione minore di quella della specie umana, o anche dello scimpanzé, e potrebbe essere il più simile all'antenato comune fra tutte e tre le specie moderne. Già negli anni trenta Harold J. Coolidge, l'anatomista statunitense a cui si deve la sistemazione tassonomica definitiva del bonobo, avanzò l'ipotesi che questo animale fosse il più simile al progenitore, essendo la sua anatomia meno specializzata di quella dello scimpanzé. Le proporzioni corporee del bonobo sono state paragonate a quelle degli australopiteci, una forma di scimmie antropomorfe preumane. Quando essi stanno in posizione eretta, appoggiandosi solo sugli arti posteriori, richiamano le raffigurazioni da libro di testo dei primi ominidi.

Fino a non molto tempo fa, il babbuino della savana era considerato il migliore modello vivente dell'antenato umano. Questo primate si è adattato ai tipi di condizioni ecologiche che gli esseri preumani dovettero probabilmente sperimentare dopo la loro «discesa dagli alberi». Ma alla fine degli anni settanta gli scimpanzé, che sono molto più strettamente imparentati con gli esseri umani, sono diventati il modello di elezione. Caratteri osservati negli scimpanzé, tra cui la caccia e la cooperazione, la condivisione del cibo, l'uso di utensili, un'arte del governo basata sul potere e una combattività primitiva, erano assenti o non così sviluppati nei babbuini. In laboratorio, le scimmie antropomorfe (gli scimpanzé) hanno imparato il linguaggio dei segni e si riconoscono allo specchio, una prova di autoconsapevolezza che le scimmie non antropomorfe (i babbuini) non hanno mai dato.

Anche se la scelta dello scimpanzé come pietra di paragone dell'evoluzione degli ominidi ha rappresentato un notevole progresso, almeno un aspetto del precedente modello non ha dovuto essere revisionato: la superiorità del maschio è ancora la situazione normale. Sia tra i babbuini sia tra gli scimpanzé, i maschi hanno un notevole predominio sulle femmine: regnano in modo dispotico e spesso brutale. È estremamente raro che un maschio di scimpanzé in piena maturità sia dominato da una femmina.

Ecco finalmente i bonobo. Malgrado il nome volgare «scimpanzé pigmeo», essi non si possono distinguere dagli scimpanzé per le dimensioni: i maschi adulti della sottospecie più piccola di scimpanzé pesano circa 43 chilogrammi, e le femmine 33, all'incirca come i bonobo. Anche se le femmine di bonobo sono molto più piccole dei maschi, sembra che a loro spetti il predominio.

Grosse scimmie dai modi aggraziati

Si potrebbe dire che i bonobo hanno molto più stile rispetto agli scimpanzé, senza voler offendere questi ultimi. Con le gambe lunghe e la testa piccola al di sopra delle strette spalle, i bonobo hanno una corporatura più gracile di quella degli scimpanzé. Hanno labbra rossastre in una faccia nera, orecchie piccole e narici dilatate quasi quanto quelle di un gorilla. Hanno anche una faccia più piatta e larga, con una fronte più alta rispetto a quella degli scimpanzé, e alla sommità di tutto ciò una bella chioma di lunghi e sottili peli neri, con una netta scriminatura in mezzo al capo.

Come negli scimpanzé, le femmine del bonobo nutrono e trasportano la prole fino all'età di cinque anni. A sette anni i giovani iniziano l'adolescenza. In natura, le femmine partoriscono per la prima volta a 13-14 anni, completando la crescita a circa 15 anni. La longevità del bonobo è sconosciuta, ma a giudicare dagli scimpanzé essi potrebbero superare i 40 anni in natura e avvicinarsi ai 60 in cattività.

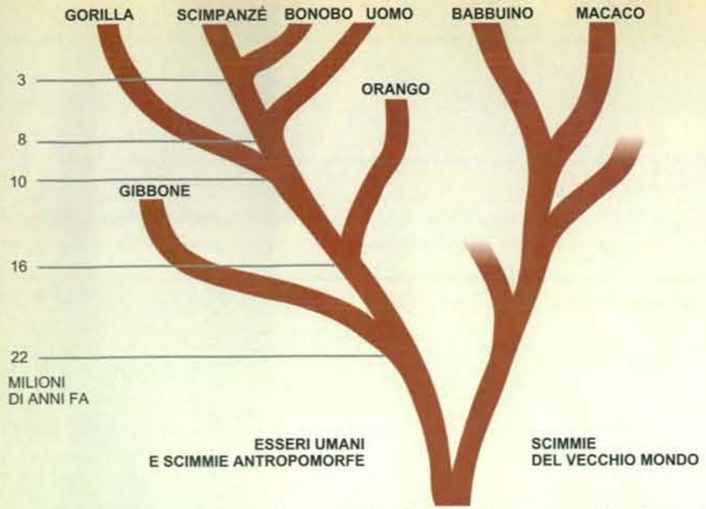
I frutti hanno un'importanza fondamentale nella dieta sia dei bonobo sia degli scimpanzé liberi in natura. I primi vi aggiungono del midollo che estraggono dagli steli di piante erbacee, i secondi carne. Pur nutrendosi anche di invertebrati e di tanto in tanto di piccoli vertebrati tra cui mammiferi, sembra che la dieta del bonobo comprenda una quantità relativamente scarsa di proteine animali. A differenza degli scimpanzé, non si è mai osservato che i bonobo cacciassero altre scimmie.

Mentre gli scimpanzé ricorrono a una ricca serie di strategie per procurarsi il cibo (dallo schiacciare le noci con utensili in pietra al catturare formiche e termiti con bastoncini usati come lenze), i bonobo in natura userebbero gli utensili in modo primitivo. (Gli esemplari in cattività li maneggiano invece con notevole perizia.) Durante la seconda guerra mondiale, in occasione di un bombardamento sulla città tedesca di Heilbronn, i bonobo di uno zoo perirono tutti di paura per il fragore delle bombe; gli scimpanzé rimasero invece indifferenti.

I bonobo hanno anche una notevole immaginazione nel gioco. Ho potuto osservare alcuni soggetti in cattività mentre giocavano a una sorta di mosca cieca. Una femmina si copre gli occhi con una foglia di banana o con un braccio, o con due dita. Così menomata, si muove con passo incerto, andando a cozzare contro altri membri del gruppo e quasi cadendo. Sembra quasi che si sia imposta la regola: «Non posso guardare fino a quando non perderò l'equilibrio». Anche altre scimmie antropomorfe conoscono giochi di questo genere, ma non ho mai notato in esse tanta dedizione e concentrazione come nei bonobo.

I giovani sono inguaribilmente allegri

Femmina di bonobo insieme con due piccoli. I giovani di questa specie dipendono dalle madri per l'allattamento e il trasporto fino all'età di cinque anni. Essi sono molto ben tollerati dagli adulti: assai di rado li si vede attaccati o minacciati.



L'albero evolutivo dei primati, basato sull'analisi del DNA, mostra che gli esseri umani si sono distaccati dai bonobo e dagli scimpanzé appena otto milioni di anni fa. Le tre specie hanno in comune più del 98 per cento del patrimonio genetico.

e amano assumere espressioni buffe, talvolta in lunghe solitarie pantomime, e altre volte mentre si stuzzicano a vicenda. Tuttavia i bonobo si controllano maggiormente nell'esprimere le emozioni (siano esse gioia, dolore, eccitazione o rabbia) rispetto ai loro estroversi cugini. I maschi degli scimpanzé si esibiscono spesso in attacchi spettacolari in cui ostentano forza: lanciando pietre, rompendo rami e sradicando alberelli. Proseguono in queste rumorose esibizioni per molti minuti, e nel frattempo la maggior parte degli altri membri del gruppo se ne sta saggiamente in disparte. I maschi di bonobo, invece, limitano di solito le esibizioni a una breve corsa in cui si trascinano dietro alcuni rami.

Sia gli scimpanzé sia i bonobo segnalano le proprie emozioni e intenzioni con espressioni facciali e gesti, molti dei quali fanno anche parte della comunicazione non verbale fra esseri umani. Per esempio, mendicano il cibo tendendo la mano (o talvolta un piede) e sporgono le labbra in segno di insoddisfazione emettendo suoni simili a piagnucolii quando i loro tentativi non hanno successo. I suoni del bonobo sono molto diversi da quelli dello scimpanzé. Il ben noto «huuu-huuu», basso e prolungato come un urlo ansimante, dei secondi contrasta con i suoni piuttosto acuti, simili al guaire di un cane, dei primi.

Fate l'amore, non la guerra

Il mio interesse per i bonobo era nato in origine da una ricerca sul comportamento aggressivo nei primati. Ero particolarmente incuriosito dai comportamenti successivi a un conflitto. Due scimpanzé possono per esempio ritrovarsi insieme dopo avere combattuto, per abbracciarsi e baciarsi sulla bocca. Dando per scontato che questo atteggiamento serva a ristabilire pace e armonia, l'ho definito riconciliazione.

Qualunque specie in cui si riscontri l'esistenza di legami fra i soggetti e una latente aggressività deve ricorrere a questi meccanismi conciliatori. Pensando a quanto più rapidamente si troncherebbero i matrimoni se i coniugi non avessero modo di compensare i reciproci dissidi, ho cominciato a indagare su questi meccanismi in parecchi primati, inclusi i bonobo. Pur aspettandomi di assistere a una riconciliazione anche fra questi ultimi, non ne immaginavo la forma.

Per il mio studio, iniziato nel 1983, ho scelto lo zoo di San Diego, in California. A quell'epoca vi era ospitata la colonia di bonobo in cattività più numerosa del mondo: 10 membri ripartiti in tre gruppi. Ho trascorso intere giornate davanti al recinto, provvisto di una videocamera che accendevo alle ore dei pasti. Non appena un guardiano si avvicinava con il cibo, i maschi manifestavano un'erezione e, ancor prima che il cibo venisse gettato all'interno del recinto, i vari componenti della colonia cominciavano a invitarsi reciprocamente a un atto sessuale: i maschi invitavano le femmine, le femmine i maschi e altre femmine.

È così emerso che il sesso è la chiave per comprendere la vita sociale del bonobo. Le prime osservazioni sul peculiare comportamento sessuale di questi animali erano state fatte in zoo europei. Già nel 1954 i primatologi Eduard Tratz e Heinz Heck, presentando i loro risultati con castigate locuzioni latine, riferivano che a Heilbronn i bonobo usavano accoppiarsi *more hominum* (al modo degli esseri umani), a differenza degli scimpanzé che si accoppiavano *more canum* (come i cani). A quell'epoca la copula faccia a faccia era considerata una prerogativa umana, un'innovazione culturale che doveva essere insegnata alla gente incolta (da qui il termine «posizione del missionario»). Questi primi lavori, scritti in tedesco, furono ignorati dalla comunità scientifica internazionale. La sessualità «di tipo umano» del bonobo doveva essere riscoperta negli anni settanta prima di venire accettata come caratteristica di quella specie.

I bonobo si eccitano sessualmente con notevole facilità ed esprimono questo loro stato sia montando il partner in una varietà di posizioni, sia mediante contatti genitali. Mentre gli scimpanzé non adottano quasi mai posizioni faccia a faccia, i bonobo in natura lo fanno una volta su tre. L'orientazione frontale della vulva e del clitoride nelle femmine suggerisce l'idea che i genitali femminili siano adattati per questa posizione.

Un'altra somiglianza con gli esseri umani è l'accresciuta ricettività sessuale delle femmine. La fase di tumescenza dei genitali, visibile come un rigonfiamento di colore roseo, che segnala la disponibilità ad accoppiarsi, ricopre nelle femmine del bonobo, rispetto agli scimpanzé, una parte molto più lunga dell'estro. La femmina di bonobo svolge quindi un'attività sessuale quasi ininterrotta, e non limitata a pochi giorni del ciclo (*si veda l'illustrazione a pagina 76*).

Forse il modello di comportamento sessuale più tipico del bonobo, mai documentato in altri primati, è lo strofinamento genito-genitale, praticato tra femmine adulte. Una femmina si avvinghia a un'altra con braccia e gambe. La seconda femmina si alza appoggiandosi sulle mani e sui piedi e solleva la prima da terra. A questo punto, la due femmine cominciano a strofinarsi reciprocamente e in senso laterale i genitali tumefatti, emettendo squittii e facendo smorfie, che probabilmente riflettono una forma di orgasmo. (Esperimenti di laboratorio compiuti su una specie di macaco, *Macaca speciosa*, hanno dimostrato che le donne non sono le uniche, tra le femmine dei primati, a essere capaci di un orgasmo fisiologico.)

Anche i maschi di bonobo possono impegnarsi in una pseudocopula, ma generalmente lo fanno in modo diverso. Dorso contro dorso, un maschio strofina brevemente il proprio scroto contro le natiche dell'altro maschio. I bonobo praticano anche la «scherma con il pene»: due maschi stanno appesi a un ramo, a faccia a faccia, strofinando l'uno contro l'altro i loro peni in erezione.

La varietà dei contatti erotici nel bonobo include anche, sporadicamente, il sesso orale, oppure il massaggio dei genitali di un altro soggetto e un intenso baciarsi con la lingua. Tuttavia, per non dare l'impressione che i bonobo siano una specie patologicamente ipersessuata, devo aggiungere, sulla base di centinaia di ore di osservazione, che l'attività sessuale di questi primati è in realtà piuttosto casuale e rilassata e sembra essere una componente del tutto naturale della vita di gruppo. Come gli esseri umani, i bonobo praticano il sesso solo occasionalmente, non ininterrottamente. Inoltre, con una durata media della copula di 13 secondi, il rapporto sessuale è piuttosto rapido, secondo gli standard umani.

Che l'attività sessuale sia associata all'alimentazione (sembra addirittura che renda possibile la condivisione del cibo) è stato notato non solo negli zoo, ma anche in natura. Nancy Thompson-Handler, già alla State University of New York a Stony Brook, ha osservato i bonobo nella foresta di Lomako, in Zaire, praticare il sesso non appena trovavano alberi carichi di fichi maturi, oppure quando uno di loro catturava un animale come un piccolo cefalofo delle foreste. L'eccitazione dovuta ai contatti sessuali durava dai cinque ai 10 minuti, dopodiché i partner si accingevano a consumare il cibo.

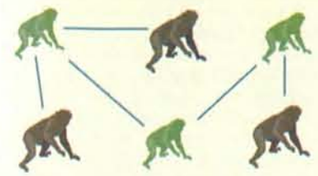
Una spiegazione del fatto che l'attività sessuale si svolga al momento in cui viene somministrato il cibo potrebbe essere questa: la sollecitazione prodotta dal cibo si tradurrebbe in un'eccitazione sessuale. L'idea potrebbe essere in parte vera. Ma la causa reale è probabilmente un'altra: la competizione. Vi sono due ragioni per ritenere che l'attività sessuale sia una risposta che i bonobo adottano per evitare conflitti.

In primo luogo qualunque cosa, e non soltanto il cibo, che desti l'interesse di più di un bonobo per volta tende a provocare un rapporto sessuale. Se due bonobo si avvicinano a una scatola di cartone gettata nel loro recinto, procederanno a una rapida monta prima di mettersi a giocare con la scatola. Situazioni del genere provocano litigi nella maggior parte delle altre specie; i bonobo sono invece tolleranti, forse proprio perché si servono del sesso per distrarre l'attenzione e per allentare la tensione.

In secondo luogo, tra i bonobo il sesso è spesso praticato in contesti aggressivi, che non hanno alcun rapporto con il cibo. Un maschio geloso potrebbe dare la caccia a un altro maschio, allontanandolo da una femmina, dopodiché i

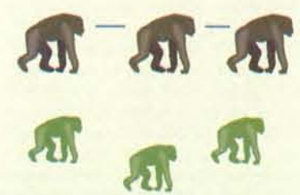
L'organizzazione sociale in vari primati

BONOBO



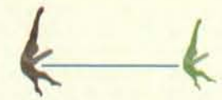
Le comunità dei bonobo sono pacifiche e, in genere, egualitarie. I legami sociali più forti (*indicati dai tratti*) si stabiliscono tra le femmine (*in verde*), anche se queste si possono comunque unire ai maschi. Lo stato sociale di un maschio dipende dalla posizione sociale della madre, alla quale esso rimane unito da uno stretto legame per tutta la vita.

SCIMPANZÉ



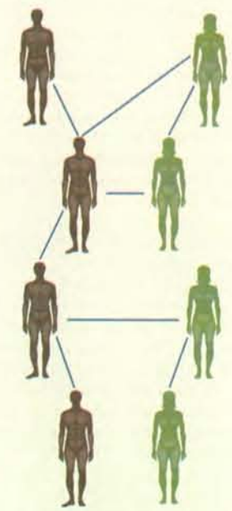
Nei gruppi di scimpanzé i legami più forti si stabiliscono tra i maschi in funzione della caccia e della necessità di proteggere il territorio da essi condiviso. Le femmine vivono, all'interno di questo territorio, in aree di distribuzione che si sovrappongono, ma non sono unite da forti legami con altre femmine o con un qualsiasi maschio.

GIBBONE



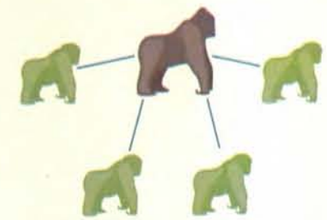
I gibboni stabiliscono rapporti monogami, egualitari, e una coppia difenderà il proprio territorio escludendo da esso le altre coppie.

UOMO



Tra i primati, la società umana è quella maggiormente diversificata. I maschi cooperano in imprese rischiose, e anche le femmine si legano a individui del proprio sesso. Si riscontrano monogamia, poligamia e poliandria.

GORILLA



L'organizzazione sociale dei gorilla offre un chiaro esempio di poligamia. Generalmente un solo maschio difende un'area per la propria unità familiare, che comprende parecchie femmine. I legami più forti sono quelli tra il maschio e le sue femmine.

ORANGUTAN

Gli orangutan conducono una vita solitaria e manifestano scarsi legami. I maschi non tollerano la presenza di altri maschi. Nel fiore degli anni, un maschio si insedia in un vasto territorio, all'interno del quale vivono parecchie femmine. Ognuna ha una propria area separata per vivere.

due maschi si riunirebbero e comincerebbero a praticare lo strofinamento scrotale. Oppure, dopo che una femmina ha colpito un giovane, la madre di questo può scagliarsi contro di lei, azione a cui fa seguito immediatamente lo strofinamento dei genitali, praticato dalle due femmine adulte.

In un'occasione ho osservato un giovane maschio, di nome Kako, che inavvertitamente impediva a una giovane femmina, Leslie, più anziana di lui, di spostarsi lungo un ramo. Come prima mossa Leslie gli ha dato una spinta. Kako, che non era molto disinvolto sugli alberi, ha rafforzato la presa, ghignando nervosamente. Poi, Leslie gli ha morsicato una mano, presumibilmente per fargli allentare la presa. Kako ha emesso un acuto squittio ed è rimasto fermo. Leslie ha cominciato quindi a strofinare la vulva sulla spalla di Kako, e questo gesto è valso a calmarlo. Kako si è mosso lungo il ramo. Sembrava che Leslie stesse per usare la forza, ma con il gesto sessuale è riuscita a rassicurare se stessa e Kako.

Durante la riconciliazione, i bonobo ricorrono allo stesso repertorio sessuale utilizzato quando viene loro somministrato il cibo. Basandomi su un'analisi di numerosi eventi del genere, ho ottenuto la prima prova valida del fatto che il comportamento sessuale è un meccanismo che serve a superare l'aggressività. Non che questa funzione sia assente in altri animali (o negli esseri umani), ma l'arte della riconciliazione basata sul sesso potrebbe avere raggiunto nel bonobo i livelli evolutivi più alti. Per questi animali il comportamento sessuale è indistinguibile da quello sociale. Date le sue funzioni di pacificazione e di acquietamento, non sorprende che il sesso tra i bonobo si svolga con un numero così elevato di combinazioni di partner, comprese quelle tra giovani e adulti. L'esigenza di una coesistenza pacifica non è ovviamente limitata alle coppie adulte eterosessuali.

L'alleanza tra le femmine

Oltre a mantenere l'armonia, il sesso è coinvolto anche nella realizzazione della singolare struttura sociale dei bonobo. Quest'uso del sesso diventa chiaro quando si studiano i bonobo in natura. Le ricerche sul campo sono cominciate soltanto alla metà degli anni settanta, più di un decennio dopo che erano stati avviati studi di grande importanza sugli scimpanzé in natura. In termini di continuità e di investimento forza-lavoro (sia maschile sia femminile), i progetti di Jane Goodall e di Toshisada Nishida sugli scimpanzé, entrambi condotti in Tanzania, non hanno eguali. Ma la ricerca sui bonobo di Takayoshi Kano e collaboratori, dell'Università di Kyoto, è ormai in corso da due decenni a Wamba, nello Zaire, e sta cominciando a mostrare gli stessi risultati.

Bonobo e scimpanzé vivono in cosiddette società a fissione-fusione. Essi si spostano da soli o in gruppi di pochi individui la cui composizione si modifica costantemente. Parecchi bonobo che si spostano assieme al mattino potrebbero incontrare un altro gruppo nella foresta, dopodiché un individuo del primo gruppo può mettersi a girovagare con membri del secondo gruppo, mentre gli altri bonobo si procurano il cibo assieme. Tutte le associazioni, tranne quella tra madre e prole ancora dipendente, hanno un carattere temporaneo.

All'inizio, questa flessibilità ha sconcertato i ricercatori, i quali si sono chiesti se questi primati fossero in grado di formare un qualsiasi gruppo sociale con un rapporto stabile fra i membri. Dopo avere documentato per anni gli spostamenti degli scimpanzé sulle Mahale Mountains, Nishida ha riferito per la prima volta che queste scimmie antropomorfe formano grandi comunità: tutti i membri di una comunità si mescolano liberamente in gruppi continuamente mutevoli; i membri di comunità differenti, invece, non si riuniscono mai. A questo quadro, la Goodall ha poi aggiunto la territorialità: non solo le comunità non si mescolano, ma i maschi di differenti comunità di scimpanzé si affrontano in battaglie mortali.

Sia tra i bonobo sia tra gli scimpanzé, i maschi rimangono nel gruppo nel quale sono nati, mentre le femmine tendono a migrare durante l'adolescenza. Di conseguenza, i maschi più vecchi di un gruppo di bonobo o di scimpanzé conoscono tutti i maschi giovani fin dalla nascita e tutti i maschi giovani sono cresciuti assieme. Sull'altro fronte, le femmine si trasferiscono in un gruppo sconosciuto e spesso ostile, dove possono anche non conoscere nessuno. Una differenza capitale tra la società degli scimpanzé e quella dei bonobo sta nel modo in cui le giovani femmine si integrano nella nuova comunità.

Tra i bonobo di Wamba, le giovani femmine, arrivando in una nuova comunità, rivolgono una speciale attenzione a una o due femmine residenti più anziane e, per stabilire un rapporto, ricorrono a frequenti sfregamenti genito-genitali e a cure corporali. Se le femmine residenti ricambiano questi atti, si stabiliscono strette associazioni e la nuova venuta viene gradualmente accettata nel gruppo. Dopo aver dato alla luce il primo piccolo, la sua posizione nella comunità diventa più stabile. Alla fine, il ciclo si ripete con immigranti più giovani, le quali cercano a loro volta di stabilire un buon rapporto con la femmina già inserita. Il sesso aiuta così a smorzare l'impatto delle immigranti nelle comunità delle femmine di bonobo, le quali sono molto più chiuse delle comunità delle femmine di scimpanzé.

I maschi di bonobo rimangono legati alle madri per tutta la vita, seguendole negli spostamenti all'interno della foresta e rimanendo dipendenti da esse per quanto riguarda la protezione contro le aggressioni di altri maschi. Di conseguenza, in una comunità di bonobo i figli di femmine importanti tendono a essere maschi di rango elevato.

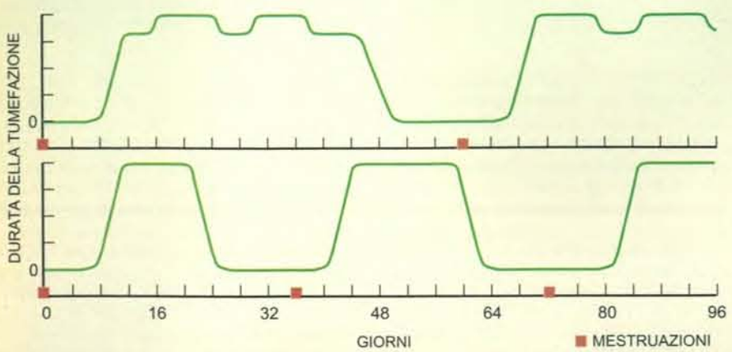
Quale contrasto con gli scimpanzé! I maschi di queste scimmie antropomorfe combattono le proprie battaglie, spesso sostenuti da altri maschi. Inoltre, i maschi adulti si spostano tutti insieme in gruppi dello stesso sesso, e si dedicano spesso alla reciproca cura corporale. Tra i maschi vige una gerarchia sociale distinta, con livelli elevati di competizione e associazione. Data la necessità di stare uniti contro i maschi delle comunità vicine, questo legame non è sorprendente: l'incapacità a formare un fronte compatto potrebbe essere pagata con perdite di vite e di territorio. Essere maschi per uno scimpanzé comporta pericolo: ciò si riflette nel rapporto numerico fra i sessi nelle popolazioni di scimpanzé, ove i maschi sono in netta minoranza.

Gravi conflitti tra gruppi di bonobo sono stati documentati in natura, ma sembra siano rari. Al contrario, è stato riferito di scambi pacifici tra comunità apparentemente diverse, con reciproche cure corporali e rapporti sessuali. Se i combattimenti fra gruppi diversi sono eventi davvero insoliti, ciò può spiegare perché vi sia un numero così esiguo di associazioni costituite da soli maschi. La comunità dei bonobo dà l'impressione di avere un carattere matriarcale: anche i maschi adulti dipendono dalle madri, e non da una gerarchia di maschi. Nessuna meraviglia, dunque, che Kano definisca le madri come «nucleo» della società dei bonobo. Il legame tra le femmine di bonobo viola una regola abbastanza generale, descritta a grandi linee da Richard W. Wrangham, antropologo della Harvard University: tra i due sessi, quello che tende a rimanere nel gruppo di origine sviluppa i legami reciproci più forti. Il forte legame tra maschi di scimpanzé è la conseguenza naturale del fatto che essi rimangono nella comunità nella quale sono nati. Lo stesso vale per la parentela che lega le femmine delle scimmie del Vecchio Mondo (per esempio macachi e babbuini): sono i maschi infatti a emigrare.

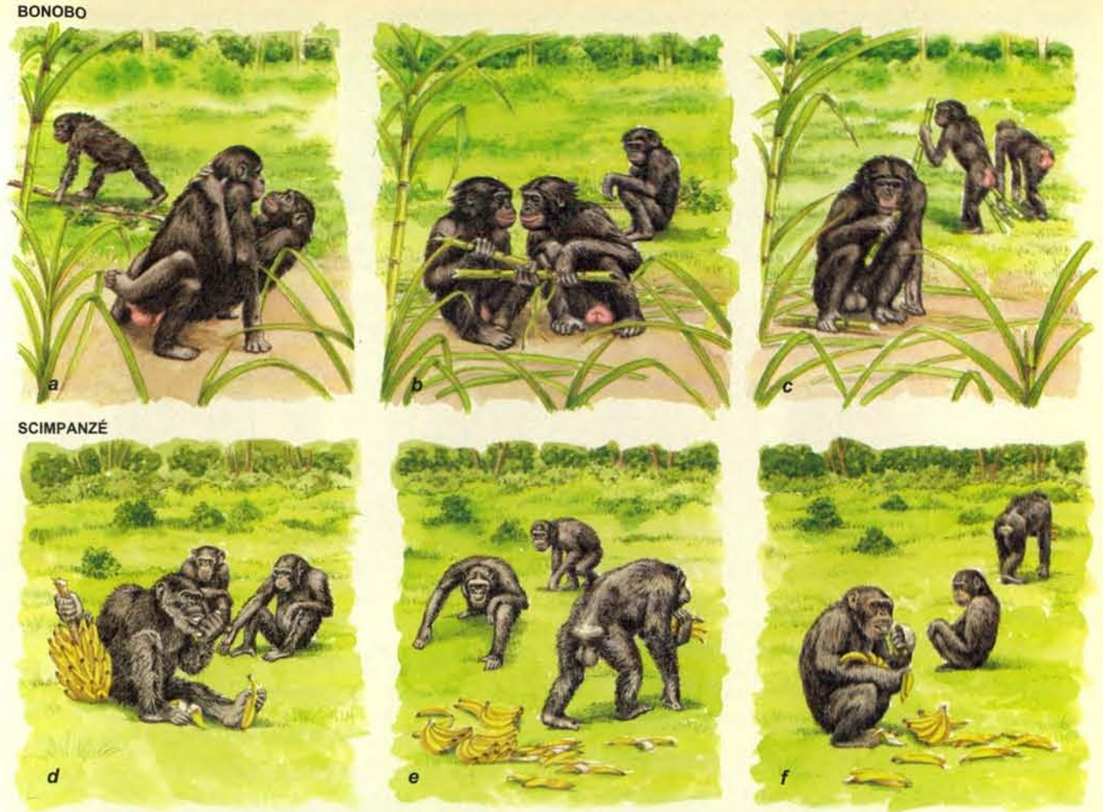
I bonobo sono unici per il fatto che le femmine (il sesso che tende a migrare) si uniscono con forti legami a individui estranei dello stesso sesso. Si può dire così che, stabilendo una sorellanza artificiale, i bonobo risultano uniti da legami secondari (si dicono legami primari quelli di parentela). Benché oggi si sappia *come* questo avvenga (ricorso a rapporti sessuali e a reciproche cure corporali), non ci è ancora chiaro *perché* bonobo e scimpanzé siano diversi sotto questo aspetto. La risposta può essere insita nella differenza tra habitat degli uni e degli altri: per esempio differenze di qualità e di quantità del cibo disponibile nella foresta. Non siamo certi, però, che queste spiegazioni siano sufficienti.

La società dei bonobo non è però semplicemente incentrata sulle femmine: si può dire dominata da esse. I primatologi, pur sospettando ciò da tempo, sono stati riluttanti a fare un'affermazione così controversa. Ma, nel 1992, al XIV Congresso della Società internazionale di primatologia tenutosi a Strasburgo, ricercatori che avevano osservato i bonobo sia in natura sia in cattività hanno presentato dati che hanno lasciato pochi dubbi in proposito.

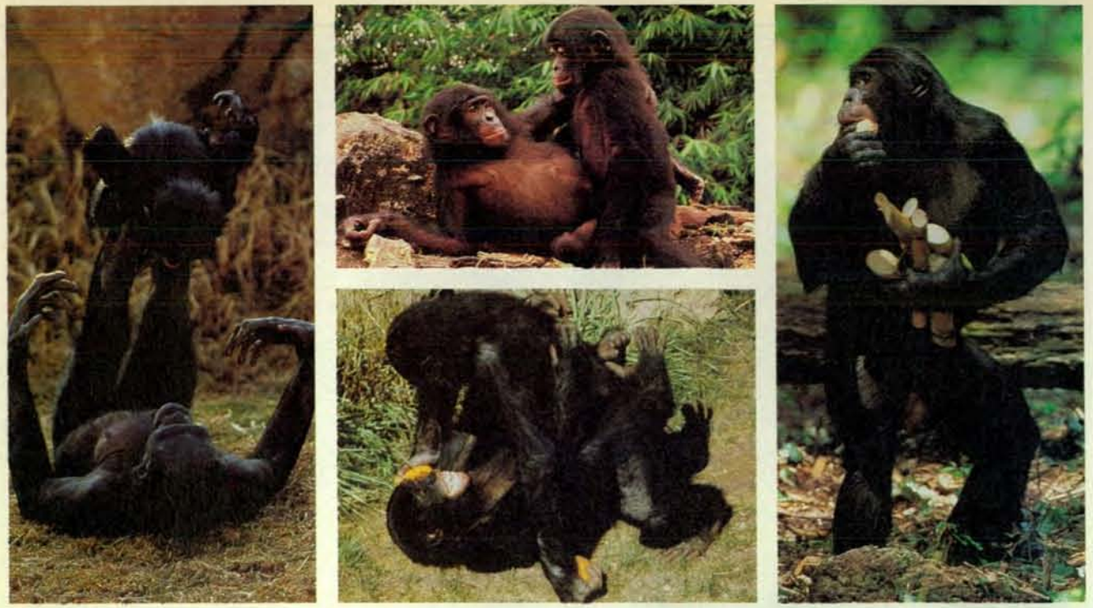
Amy R. Parish, dell'Università della California a Davis ha riferito di una competizione per il cibo in gruppi identici (composti da un maschio adulto e da due femmine adulte) di bonobo e di scimpanzé allo zoo di Stoccarda. In un nido di termiti è stato introdotto del miele, che poteva essere estratto mediante bastoncini. Appena riusciva a recuperare il miele, il maschio di scimpanzé cominciava a esibirsi in un attacco per tutto il recinto, pretendendo tutto per sé. Solo quando aveva soddisfatto



La ricettività sessuale delle femmine, che si manifesta con la tumefazione dei genitali, occupa nel bonobo (*in alto*) un intervallo del ciclo estrale più lungo rispetto agli scimpanzé. La ricettività dei bonobo si prolunga nel periodo della lattazione, mentre negli scimpanzé scompare. Ciò fa sì che il sesso occupi un ruolo importante nelle relazioni sociali dei bonobo. Grafico realizzato da Jeremy Dahl dello Yerkes Primate Center.



La dominanza esercitata mediante la formazione di legami si manifesta nelle femmine di bonobo, che attuano uno strofinamento genito-genitale prima di accingersi a mangiare la canna da zucchero (*a*); nel frattempo, un maschio più grosso è impegnato in inutili esibizioni. Le femmine condividono il cibo senza alcuna competizione (*b*). Solo quando si sono ormai saziate, il maschio può avere libero accesso alla canna da zucchero (*c*). Invece nella società degli scimpanzé, in cui la dominanza è maschile, il maschio mangia per primo (*d*), mentre le femmine aspettano a rispettosa distanza. Dopo che il maschio ha lasciato il campo, portando con sé quante più banane ha potuto (*e*), la femmina dominante si appropria di ciò che è rimasto (*f*).



Il comportamento dei bonobo ricorda molto spesso quello degli esseri umani. Una femmina e un giovane giocano (*a sinistra*); due giovani praticano attività sessuale senza penetrazione (*al centro in alto*); un bonobo cammina eretto e tiene in mano del cibo (*a destra*); infine un maschio e una femmina consumano un rapporto sessuale (*al centro in basso*), alla fine del quale la femmina lascia il maschio portandosi via una delle due arance che il maschio teneva in mano.

l'appetito, egli permetteva alle femmine di estrarre con i bastoncini altro miele.

Nel gruppo dei bonobo erano le femmine ad avvicinarsi per prime al miele. Dopo aver praticato un poco lo strofinamento genito-genitale, esse si alimentavano assieme, a turno, senza mostrare alcuna competizione. Il maschio poteva esibirsi in quante cariche voleva: le femmine non si mostravano per nulla intimidite e ignoravano tutto quel trambusto.

Anche le osservazioni condotte al parco belga di Planckendael, che ospita attualmente una colonia di bonobo in condizioni quanto più possibile simili a quelle naturali, hanno dato risultati analoghi. Se un maschio cercava di attaccare ripetutamente una femmina, tutte le femmine si coalizzavano per dargli la caccia. Poiché sembrava che le femmine avessero maggior successo nel dominare i maschi quando erano unite, anziché isolate, la stretta associazione tra femmine, con un frequente strofinamento genito-genitale, potrebbe rappresentare un tipo di alleanza. Le femmine possono così unirsi per mettere fuori combattimento quello che - individualmente - sarebbe il sesso forte.

Il fatto che le femmine di bonobo si comportino così non soltanto in cattività emerge anche dalla sintesi presentata a Strasburgo dallo zoologo Takeshi Furuichi sul rapporto fra i sessi a Wamba, dove i bonobo vengono attirati fuori dalla foresta con la canna da zucchero. Furuichi ha detto: «In genere, i maschi arrivavano per primi nel luogo in cui veniva lasciato il cibo ma, quando comparivano le femmine, cedevano le posizioni. Sembra che essi giungessero per primi non perché dominanti, ma perché dovevano riuscire ad alimentarsi prima dell'arrivo delle femmine».

Sesso in cambio di cibo

In alcune occasioni il ruolo del sesso in relazione al cibo consente di assimilare ancor di più il comportamento dei bonobo a quello degli esseri umani. Alcuni antropologi, fra i quali C. Owen Lovejoy della Kent State University e Helen Fisher della Rutgers University, hanno avanzato l'ipotesi che, nella nostra specie, l'attività sessuale sia parzialmente separata dalla riproduzione in quanto serve a cementare rapporti di mutua cooperazione fra uomini e donne. La capacità di avere rapporti sessuali per tutto il ciclo e la forte pulsione sessuale consentono alla femmina dell'uomo di ottenere, grazie al sesso, un impegno nella cura della prole da parte del maschio.

Questo ordinamento sembra favorito dalla selezione naturale, in quanto consente alle donne di allevare un maggior numero di figli. Benché i bonobo non stabiliscano chiaramente i legami eterosessuali esclusivi caratteristici della nostra specie, il loro comportamento corrisponde a elementi importanti di questo modello. La femmina del bonobo mostra una ricettività sessuale prolungata e si serve del sesso per ottenere i favori di un maschio quando (generalmente per la giovane età) il suo stato sociale è troppo basso per poterlo dominare.

Allo zoo di San Diego ho osservato che, quando Loretta era in condizione di attirare sessualmente il maschio, non esitava ad avvicinarsi a Vernon, un maschio adulto, se questo disponeva di cibo. Presentandosi a lui, lo richiamava a un rapporto sessuale, emettendo richiami acuti caratteristici per il cibo; nel frattempo, si appropriava dell'intero fascio di rami e foglie. Quando invece non presentava tumefazione dei genitali, doveva aspettare fino a quando Vernon fosse pronto a condividere il cibo. Il primatologo Suehisa Kuroda parla di analoghi scambi a Wamba: «Una femmina giovane si è avvicinata a un maschio, che stava mangiando canna da zucchero; si sono subito accoppiati, dopodiché essa gli ha sottratto una delle due canne che teneva in mano e lo ha lasciato».

Malgrado questi scambi fra i sessi, non vi sono indicazioni che i bonobo formino nuclei familiari di tipo umano. Sembra che l'onere di allevare la prole poggi interamente sulle spalle della femmina. In effetti, i nuclei familiari sono probabilmente incompatibili con il diverso uso del sesso che è stato notato in queste scimmie antropomorfe. Se i nostri antenati avessero avuto all'inizio una vita sessuale simile a quella dei bonobo, l'evoluzione della famiglia avrebbe richiesto un cambiamento sensazionale.

La vita della famiglia umana sottintende un investimento da parte del padre, ed è improbabile che questo investimento si realizzi se il maschio non può essere ragionevolmente sicuro che il figlio di cui si prende cura sia il proprio, e non quello di qualcun altro. Nella società dei bonobo manca una simile garanzia, mentre gli esseri umani proteggono l'integrità delle loro unità familiari con ogni tipo di restrizione morale e di tabù. Così, pur caratterizzandosi la nostra specie per uno straordinario interesse per il sesso, non esistono società umane in cui gli individui si accingano a un rapporto sessuale semplicemente dopo avere visto cadere un cappello o una scatola di cartone. Il senso del pudore e il desiderio della privacy domestica sono tipici dell'uomo, correlati con l'evoluzione e la crescita culturale della famiglia.

Eppure, nessun grado di moralizzazione può fare scomparire il sesso da ogni settore della vita umana che non sia correlato con il nucleo familiare. Le peculiarità del comportamento del bonobo possono aiutarci a capire il ruolo del sesso e possono avere serie implicazioni per i modelli della società umana.

Si provi soltanto a immaginare di non avere mai sentito parlare di scimpanzé e babbuini e di aver conosciuto per primi i bonobo. Con tutta probabilità, noi crederemmo oggi che i primi ominidi siano vissuti in società incentrate sulle femmine, in cui il sesso assolveva a funzioni sociali importanti e in cui la belligeranza era rara o assente. Per concludere, la ricostruzione di maggior successo del nostro passato potrà forse essere basata non sui soli scimpanzé, o sui soli bonobo, ma su un confronto «a tre» fra scimpanzé, bonobo ed esseri umani.

BIBLIOGRAFIA

SUSMAN RANDALL L. (a cura), *The Pygmy Chimpanzee: Evolutionary Biology and Behavior*, Plenum Press, 1984.

DE WAAL F.B.M., *The Communicative Repertoire of Captive Bonobos* (Pan paniscus) *Compared to That of Chimpanzees* in «Behaviour», 106, nn. 3-4, settembre 1988.

HELTNE PAUL e MARQUARDT LINDA A. (a cura), *Understanding Chimpanzees*, Harvard University Press, 1989.

DE WAAL F.B.M., *Far la pace fra le scimmie*, Rizzoli, Milano, 1990.

KANO TAKAYOSHI, *The Last Ape: Pygmy Chimpanzee Behavior and Ecology*, Stanford University Press, 1992.

WRANGHAM R., McGREW C., DE WAAL F.B.M. e HELTNE P., *Chimpanzee Cultures*, Harvard University Press, 1994.

FAUNA D'ITALIA

Repertorio generale delle specie animali esistenti in Italia

Una collana di monografie scientifiche relative ai diversi gruppi zoologici presenti sul territorio italiano.Essa ha lo scopo di offrire un mezzo per riconoscere e determinare le specie animali viventi nel nostro Paese, fornendo altresì, per ciascuna di esse, le indispensabili informazioni riguardanti la loro distribuzione geografica, la loro ecologia ed il loro comportamento.
La struttura portante di ciascun volume é data dalle chiavi analitiche per il riconoscimento delle specie, chiavi che a partire dal volume XXV vengono redatte sia in italiano che in inglese, e dalle accurate schede descrittive delle singole entità, corredate da una ricca e dettagliata iconografia.
La collana con oltre 30 monografie già pubblicate include anche volumi di Catalogo, destinati a presentare in dettaglio la distribuzione geografica delle specie.
La «Fauna d'Italia» é diretta da un Comitato Scientifico, formato da membri espressi dall'Unione Zoologica Italiana e dall'Accademia Nazionale Italiana di Entomologia, cioé dai due Enti dalla volontà dei quali l'iniziativa ha preso corpo fin dal 1956. Dal 1990 la «Fauna d'Italia» gode del patrocinio del Ministero per l'Ambiente.

Richiedete il catalogo della collana a : **CALDERINI** Casella postale 2202 - 40139 Bologna

Inviatemi gratuitamente il Catalogo **«Fauna d'Italia»**

Signor .....

Via ..... N. .....

Cap ..... Città .....

Meglio prevenire

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità l'industria farmaceutica dovrebbe impegnarsi nello sviluppo di nuovi vaccini; ma ci potrà mai essere una vera intesa tra grande industria e sanità pubblica?

di Tim Beardsley

Quando l'estate scorsa il colera iniziò a mietere migliaia di vittime tra i ruandesi nei campi profughi in Zaire, nessuno era più frustrato di Jerald C. Sadoff del Walter Reed Army Institute di Washington. Quale presidente di una commissione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) per i vaccini contro le malattie diarroiche, egli per mesi aveva cercato invano di raccogliere i 200 000 dollari necessari per la ricerca di un vaccino contro un ceppo di colera identificato recentemente. Ci sono volute immagini di sofferenza e di morte trasmesse nel mondo intero da quei campi perché l'attenzione internazionale si posasse sulla malattia. Le agenzie umanitarie hanno poi speso 140 milioni di dollari in aiuti di emergenza per contenere l'esplosione dell'epidemia. «Mi è sembrato un comportamento dolorosamente assurdo» ricorda Sadoff.

Questo episodio mette in risalto alcune delle difficoltà cui deve far fronte la ricerca sui vaccini. I benefici dell'immunizzazione non sono immediatamente visibili e quindi cittadini e autorità di governo si fanno più facilmente convincere a metter mano al portafogli quando vedono la gente soffrire. Nello stesso modo, anche se è nell'interesse di tutti difendersi dalle malattie infettive, non è facile convincere la gente in buona salute a spendere per i vaccini; il che non incoraggia le industrie farmaceutiche a produrli. Ne risulta che l'impegno complessivo per lo sviluppo di vaccini nuovi e più efficaci è limitato rispetto ad altri campi della ricerca medica.

Le malattie infettive sono tuttora la prima causa di morte nel mondo. Agenti patogeni di vario tipo uccidono più di 13 milioni di persone all'anno, principalmente bambini. Nel 1992 le sole infezioni respiratorie acute hanno ucciso circa 2,8 milioni di bambini al di sotto dei cinque anni. Nello stesso anno altri 2,2 milioni sono morti di malattie diarroiche e un milione di malaria.

Solo con i vaccini possiamo sperare di modificare questo spaventoso bilancio. Neanche gli antibiotici possono uguagliare la protezione offerta dalle vaccinazioni in termini di rapporto tra costi ed efficacia. Secondo David Parker e Terrel Hill dell'UNICEF, l'immunizzazione contro morbillo, tetano e tubercolosi costa dai 2 ai 15 dollari per «anno di vita sana guadagnato» (questa è una misura statistica dell'efficacia di un vaccino). Altri tipi d'intervento comunemente usati vengono a costare dai 25 ai 1000 dollari a parità di beneficio. Inoltre, i vaccini sono estremamente sicuri. Per esempio, benché alcune reazioni gravi siano correlate al tipo attuale di vaccino contro la pertosse, il rischio che il suo impiego comporta è minimo in confronto a quello della malattia stessa, che negli anni ottanta ha ucciso più di 500 000 persone all'anno in tutto il mondo. I vaccini contro la pertosse ora in corso di sperimentazione clinica dovrebbero essere ancora più sicuri.

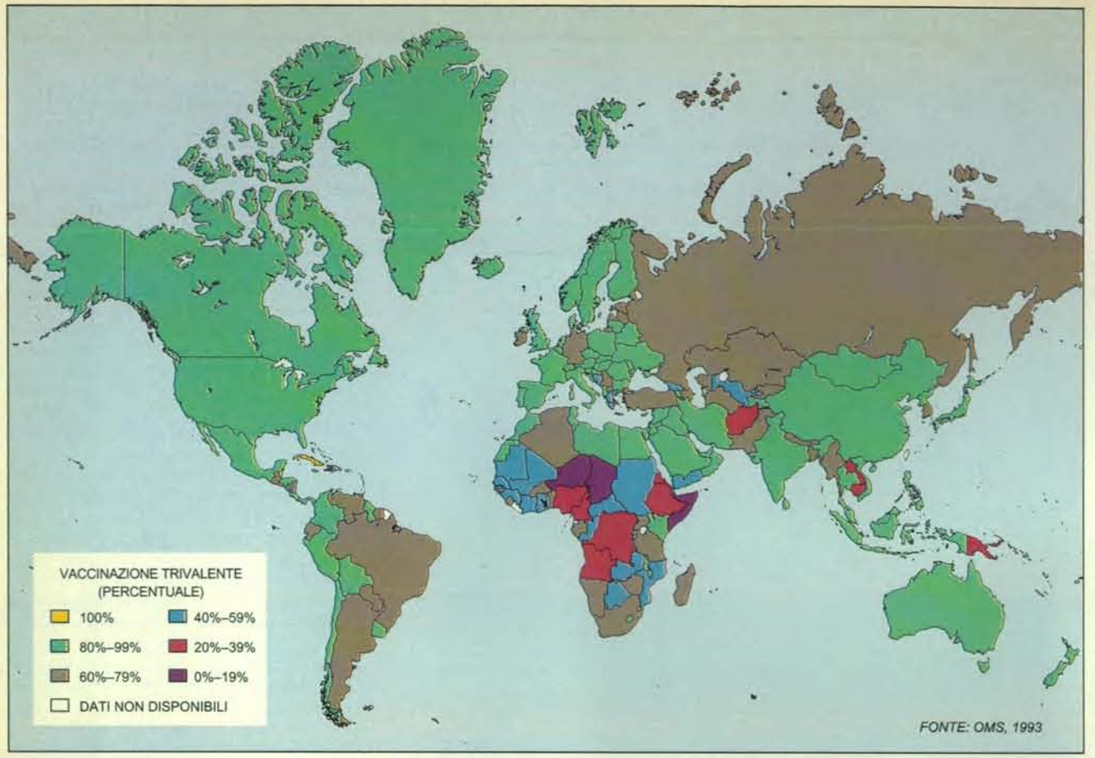
Vaccini contro il morbillo sono somministrati a bambini ruandesi in un campo profughi della Tanzania. Queste campagne di immunizzazione diventano indispensabili in situazioni di alta densità di popolazione e di scarse condizioni igieniche. I vaccini possono salvare vite e prevenire malattie con un rapporto costi/benefici molto più vantaggioso rispetto a qualsiasi altro intervento sanitario. Le tecnologie disponibili per lo sviluppo di nuovi vaccini contro diverse malattie mortali migliorano costantemente, ma i fattori limitanti continuano a essere gli investimenti per la ricerca e il fatto che troppo spesso i vaccini non arrivano a chi ne ha più bisogno.

Alcuni esperti di salute pubblica si preoccupano che l'alta riduzione della mortalità per malattia attribuibile all'immunizzazione potrebbe essere annullata, nelle nazioni povere, dall'aumento della mortalità per altre cause, quali la fame. Secondo Parker e Hill non ci sono dati a disposizione che sostengano questa tesi. Anzi, secondo loro la minore mortalità per malattia farebbe diminuire la natalità, forse perché le donne sentirebbero meno il bisogno di avere tanti figli se ne sopravvivessero di più.

Si potrebbe già fare molto se fossimo sicuri che i vaccini di cui oggi disponiamo raggiungessero tutte le persone che ne hanno bisogno. L'OMS ha calcolato che questo provvedimento da solo potrebbe salvare circa due milioni di vite all'anno. Si stima che negli Stati Uniti 500 bambini muoiano ogni anno per malattie che si sarebbero potute prevenire con la vaccinazione. Sempre negli Stati Uniti, influenza, epatite B e polmonite da pneumococchi uccidono più di 500 000 adulti ogni anno; molte di queste morti potrebbero essere evitate se i vaccini a disposizione fossero usati in modo più esteso.

Vittorie ancora maggiori potrebbero essere conseguite con nuovi e migliori vaccini. Prima, lo sviluppo di un vaccino richiedeva sia creatività sia preparazione scientifica. In questi ultimi anni, però, sono state messe a punto nuove tecnologie che si stanno già rivelando molto efficaci. Nell'edizione del 1993 di «The Jordan Report», un'indagine sugli sviluppi nel campo dei vaccini pubblicata annualmente dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), si legge: «Dal punto di vista immunologico le conoscenze attuali sono tali che l'arte della vaccinazione potrà presto fondarsi su basi razionali anziché su basi empiriche».

Per ora solo una ventina di vaccini diversi vengono usati comunemente, ma i



Nella cartina sono indicate le percentuali di bambini che ricevono il vaccino trivalente contro difterite, tetano e pertosse, uno dei cinque vaccini di cui l'OMS raccomanda l'impiego in tutto il mondo. Le percentuali di vaccinazione contro morbillo, poliomielite e tubercolosi sono simili a quelle qui mostrate; la vaccinazione contro l'epatite B è meno uniforme.

prodotti nuovi potrebbero essere molti di più. Una ricerca condotta dal NIAID ha identificato 192 possibili vaccini già idonei per essere sperimentati negli animali o sull'uomo. A parte la sfida imposta dalle nuove malattie, c'è molto spazio per migliorare i prodotti già esistenti. Per esempio, il vaccino contro il morbillo non funziona su bambini di età inferiore ai nove mesi, ma purtroppo questa malattia è mortale proprio in quella fascia d'età. Il vaccino contro il tifo non è affidabile. Il bacillo di Calmette-Guérin (BCG) contro la tubercolosi è efficace solo in parte; ne risulta che oltre tre milioni di persone muoiono ogni anno di questa malattia, per la maggior parte giovani adulti. Per di più, con la diffusione di ceppi resistenti a molti farmaci questa cifra sembra destinata ad aumentare.

Questioni puramente pratiche connesse alla distribuzione del vaccino ai suoi destinatari rappresentano spesso l'ostacolo maggiore. La maggior parte dei vaccini sono termolabili e quindi si deve poter disporre di una «catena del freddo» che dal produttore arrivi fino all'utilizzatore. Questa può essere una sfida spaventosa là dove le temperature ambientali superano i 40 gradi e dove il cherosene per i frigoriferi portatili è di qualità e disponibilità variabile. Nei paesi in via di sviluppo questa catena del freddo è una delle ragioni per cui il trasporto del vaccino costa molto di più del vaccino stesso.

Dalla provetta alla capanna

Uno dei problemi maggiori dei vaccini attuali è che devono essere somministrati a più riprese per essere efficaci. Per tutti i vaccini suggeriti dall'OMS, un ciclo completo di vaccinazione richiede cinque visite da parte del personale abilitato alla somministrazione del vaccino. Inevitabilmente, molti bambini non ricevono le dosi necessarie, soprattutto nelle zone più remote. Secondo Philip K. Russell, presidente della Albert B. Sabin Vaccine Foundation, nonostante gli addetti ai lavori in questo campo concordino che la riduzione del numero di somministrazioni necessarie sia uno dei modi più promettenti per rendere più efficace la protezione, i produttori sono lenti nello sviluppare tali vaccini.

Russell non è l'unico a ritenere che il passaggio dei vaccini dal laboratorio di ricerca all'applicazione pratica - in gergo «dalla provetta alla capanna» - non sia stato veloce quanto avrebbe dovuto essere. Molti ricercatori che lavorano in questo settore la pensano nello stesso modo. Nell'*US National Vaccine Plan* è stato recentemente scritto: «In passato si credeva che si sarebbe potuto fare molto di più trovando il modo di aumentare la collaborazione tra coloro che sviluppano i vaccini».

Gli ostacoli sono molti e complessi. Bisogna convincere i produttori che gli investimenti necessari per sviluppare un nuovo vaccino - che possono essere compresi tra i 10 e i 100 milioni di dollari - hanno ottime possibilità di fruttare bene. Questi sostengono che è più difficile produrre i vaccini che non gli altri farmaci e che alcuni di essi comportano la manipolazione di microrganismi pericolosi. «È difficile rendersi conto del numero di passaggi necessari per produrre un nuovo vaccino» fa notare R. Gordon Douglas, Jr., presidente del dipartimento vaccini alla Merck & Co. Per esempio, per produrre una partita di vaccini contro la poliomielite ci vogliono nove mesi.

Inoltre, il prodotto ha buone probabilità di fruttare grandi guadagni solo se può essere venduto a nazioni ricche, o se il mercato è molto ampio. Ci sono molte malattie che potrebbero essere potenziali bersagli per i vaccini, ma non è economicamente vantaggioso impegnarsi in questo tipo di ricerca. «Prendiamo per esempio la sindrome emorragica della Crimea: chi mai svilupperà un vaccino contro di essa?» continua Douglas. Molte organizzazioni internazionali per lo sviluppo, inclusa la US Agency for International Development, esitano di fronte a un impegno da profondersi nei primi stadi della ricerca per i vaccini. La maggior parte delle organizzazioni ritiene di dovere innanzitutto dedicarsi a far giungere i vaccini già esistenti a chi ne ha bisogno. Secondo John R. La Montagne, capo della ricerca sui vaccini del NIAID, «dispiace più di tutto constatare che i tecnici che attuano i programmi di vaccinazione, i ricercatori e i produttori non si sono quasi mai seduti allo stesso tavolo per discutere insieme e, quelle poche volte che lo hanno fatto, non parlavano la stessa lingua».

Il re dei vaccini

Il compito di risolvere questo problema è stato affidato a Jong Wook Lee, un ex ricercatore sudcoreano che attualmente dirige il Programma mondiale per i vaccini e l'immunizzazione all'OMS. Questo programma riunisce per la prima volta la ricerca dell'OMS sui vaccini e le organizzazioni che si occupano della distribuzione. Lee si aspetta che il programma riuscirà a convincere i produttori a cooperare. «Stiamo spalancando le porte all'industria» annuncia.

Anche se il programma di Lee raggiungesse solo una parte dei suoi obiettivi prima del 2000, i suoi sforzi potrebbero salvare milioni di vite. In un raro momento di immodestia si lascia sfuggire che «mai, nel campo della medicina clinica, tanti dovranno tanto a così pochi».

Se le ambizioni di Lee sembrano poco realistiche, va ricordato che l'OMS, in collaborazione con l'UNICEF, è riuscita a fare arrivare i vaccini là dove erano necessari. Queste organizzazioni hanno debellato il vaiolo nel 1977 e hanno alzato i livelli d'immunizzazione generale nei confronti di sei delle maggiori malattie mortali, dal 5 per cento del 1974 a oltre l'80 per cento nel 1990. Il programma di Lee stima che la vaccinazione contro tre sole di queste sei malattie - morbillo, tetano neonatale e pertosse - riesca a salvare ogni anno tre milioni di vite. Anche se in alcune nazioni i tassi di immunizzazione sono diminuiti in questi ultimi tempi, principalmente in Africa occidentale e centrale, Lee pensa di riuscire a invertire questa tendenza.

L'OMS ha ottenuto ottimi risultati contro la poliomielite e stima che la vaccinazione prevenga 550 000 casi all'anno di questa terribile malattia. L'ala americana dell'OMS, la Pan American Health Organization, ha annunciato il settembre scorso che una sorveglianza tenace associata a «giornate della vaccinazione» rivolte a tutta la popolazione giovanile dei paesi ad alto rischio ha già eradicato la poliomielite dai paesi dell'emisfero occidentale, dove l'ultimo caso si è verificato in Perù nel 1991. Lee e collaboratori dell'OMS credono che entro il 2000 la poliomielite potrà, sulla scia del vaiolo, scomparire allo stato selvatico (allora ceppi del virus potranno solo continuare a essere coltivati in laboratorio). Lee intende raggiungere questo risultato aumentando la sorveglianza e gli sforzi a favore della vaccinazione nei paesi dove la poliomielite esiste ancora.

È vero che la stretta collaborazione con l'industria per lo sviluppo dei vaccini è un'impresa nuova per l'OMS, e l'esperienza insegna che le difficoltà per attuarla non sono poche. Nell'agosto 1990 l'OMS, la Banca Mondiale, l'UNICEF, l'UN Development Program e la Rockefeller Foundation hanno lanciato una campagna promozionale, chiamata Iniziativa per la vaccinazione dell'infanzia (CVI). Questa iniziativa doveva fungere da catalizzatore per la messa a punto, a prezzi accessibili, di vaccini termostabili che si potessero somministrare per via orale subito dopo la nascita e che fossero efficaci contro una vasta gamma di malattie.

Il piano era quello di stimolare i produttori verso lo sviluppo di prodotti innovativi stabilendo priorità per la ricerca, organizzando sperimentazioni clini-

Nascere negli Stati Uniti

Anche in un paese ricco come gli Stati Uniti vaccinare tutti i bambini è difficile. Intorno ai sei anni, quasi tutti i bambini americani sono completamente vaccinati, visto che la vaccinazione è un requisito per l'iscrizione alla scuola. Tuttavia, su molti di essi non sono stati eseguiti tutti i richiami entro l'età raccomandata. Henry D. Mustin e colleghi dell'Università di Washington hanno pubblicato in un numero recente del «Journal of the American Medical Association» uno studio che dimostrava come su un campione rappresentativo di bambini del territorio nazionale, solo il 46 per cento dei bianchi e il 34 per cento dei neri avesse ricevuto un'adeguata immunizzazione entro gli otto mesi di vita. Si calcola che il 67 per cento dei bambini statunitensi abbia ricevuto le dosi raccomandate del vaccino trivalente contro difterite, tetano e pertosse, contro morbillo, parotite e rosolia e contro la poliomielite entro i due anni di vita. Ma solo il 55 per cento era stato immunizzato contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo B e solo il 16 per cento era stato adeguatamente vaccinato contro l'epatite B. Una battuta frequente sui programmi di vaccinazione in alcune contee del Texas è che il bestiame è più immunizzato dei bambini.

Trascurare le vaccinazioni può avere gravi conseguenze. Bassi tassi di vaccinazione contro il morbillo sono sfociati nell'esplosione di 55 000 casi di questa malattia negli Stati Uniti tra il 1989 e il 1991 con 139 decessi. Questa situazione ha spinto il Governo ad avviare nel 1994 un Programma nazionale di vaccinazione dell'infanzia. Questo programma doveva aiutare bambini senza assicurazione sanitaria o con assicurazione inadeguata a ottenere i vaccini gratis da medici privati. (I pediatri privati di solito chiedono 270 dollari per un ciclo completo di 11 iniezioni; comunque, i vaccini erano a disposizione gratis, su richiesta, nelle cliniche pubbliche.) Ma questo programma è partito male.

Inizialmente il Governo aveva predisposto la distribuzione dei vaccini ai medici privati da un solo deposito a Burlington, nel New Jersey. Gli organizzatori, però, si resero conto - troppo tardi - di non poter effettuare la distribuzione e il controllo entro l'1 ottobre, data di inizio del programma. Alcuni Stati che avevano già sperimentato la distribuzione di vaccini hanno rifornito i medici privati dei vaccini previsti dal programma ma, a novembre, 24 Stati non lo avevano ancora fatto.

I produttori statunitensi si oppongono aspramente a questo programma perché ha aumentato la quota di vaccini acquistati dal Governo (con uno sconto del 50 per cento) da circa il 50 all'80 per cento. Contemporaneamente il Congresso ha stabilito un tetto per i prezzi dei vaccini, così che i produttori non possono compensare il calo di introiti. Dicono che tutto ciò darà come risultato meno ricerca e meno prodotti.

R. Gordon Douglas, Jr., della Merck sostiene che il programma non riuscirebbe comunque ad aumentare in modo significativo il numero di bambini che ricevono i vaccini tempestivamente. La ragione per la quale alcuni bambini rimangono indietro non è il costo, afferma, ma la mancanza di educazione e, nelle aree più povere delle città, la difficoltà pratica di ricevere il vaccino. La proposta di Douglas per risolvere i problemi di vaccinazione negli Stati Uniti è richiedere che qualsiasi programma di assicurazione sanitaria includa servizi di prevenzione per i bambini.

che e raccogliendo fondi. Ciro A. de Quadros della Pan American Health Organization afferma che questa iniziativa ha ottenuto il consenso internazionale sui procedimenti per la produzione e per il controllo della qualità dei vaccini, un passo importante verso la creazione di nuove combinazioni. Ha inoltre stimolato un progetto promettente che ha dimostrato come l'ossido di deuterio, meglio conosciuto come acqua pesante, possa essere usato per produrre un vaccino contro la poliomielite stabile anche per una settimana a 37 gradi (il prodotto è ora in fase di sviluppo industriale).

Russell crede che il successo maggiore della CVI sia stato quello di convincere i produttori a mettere a punto vaccini che associassero la protezione dal virus dell'epatite B e dall'*Haemophilus influenzae* di tipo B (Hib), una causa comune e pericolosa di meningite, alla combinazione già esistente del vaccino trivalente contro difterite, tetano e pertosse. Egli ricorda che questo è stato un importante successo, dato che «c'era una fortissima resistenza radicata nelle persone che non vedevano alcun bisogno di cambiare le modalità di vaccinazione».

Altri la pensano ben diversamente. Walter S. Vandersmissen, direttore dei rapporti con il Governo per la SmithKline Beecham a Bruxelles, afferma: «L'industria europea era piuttosto contrariata a proposito della CVI perché trascurava i suoi risultati. Sviluppare nuovi vaccini era un sogno e noi abbiamo cercato di immettervi qualche goccia di realismo. Fino a oggi non è stato fatto molto». Le ambizioni si sono lentamente ridimensionate, ma si sono creati attriti tra CVI e OMS quando i rappresentanti delle due organizzazioni hanno iniziato a dare consigli contrastanti ai Governi. Inoltre, la CVI non è riuscita a raccogliere più di qualche milione di dollari in confronto ai 300 milioni necessari per lo sviluppo dei vaccini.

Finalmente l'agosto scorso si sono risolti i contrasti crescenti tra i finanziatori della CVI riguardo ai programmi. Si è poi convenuto che la CVI avesse lo stesso comitato consultivo del programma dell'OMS, portando in effetti le due organizzazioni sotto un'unica egida. Lee ricevette l'incarico aggiuntivo di segretario esecutivo della CVI, diventando il re dei vaccini nel mondo. Secondo Roy Widdus, un consigliere di Lee, la CVI adesso si concentrerà nel sensibilizzare il mondo sui risultati della ricerca e nell'ottenere impegni politici a favore del miglioramento dei vaccini.

Se il nuovo sforzo dell'OMS riuscirà a creare un consenso a favore dello sviluppo dei vaccini, dipenderà poi dall'abilità di Lee e dei suoi collaboratori di incrementare legami costruttivi tra CVI e industria. Lee ammette che in passato l'OMS è stata schiva e «anche un po' paranoica» nei confronti dei rapporti diretti con i produttori, temendo che la sua imparzialità sembrasse compromessa; ma ora egli ha buone ragioni per cambiare idea in proposito.

L'anno scorso l'OMS ha vagliato i risultati di uno studio riservato condotto da un'agenzia di consulenza (Mercer Management Consulting) sull'economia dell'industria mondiale dei vaccini, industria che comporta un giro d'affari di 3 miliardi di dollari. Una scoperta importante è stata che i 60 milioni di dollari che l'UNICEF spende ogni anno per comprare vaccini per i paesi poveri, a prezzi scontati, erano sufficienti perché i produttori ne traessero un buon profitto, considerato che essi praticavano prezzi maggiori agli altri acquirenti. Lo studio ha in questo modo reso chiaro che l'UNICEF, la quale rappresenta, per così dire, il braccio acquirente dell'OMS, era in grado di esercitare pressione sui produttori. Lee spiega: «Stiamo scrivendo le direttive, per questo abbiamo influenza»; e avverte: «Nessuna nazione da sola può esercitare questa funzione, e l'industria non può ignorare questo processo».

Costruendo ponti

Lee è impegnato a stimolare la produzione di vaccini anche nei paesi in via di sviluppo, oltre che nel mondo industriale. Circa il 60 per cento del vaccino trivalente contro difterite, tetano e pertosse - un prodotto relativamente semplice - è fabbricato nei paesi in via di sviluppo. Lee spiega che sarebbe ben felice di vedere produttori al di fuori del mondo industriale agire anche in altri campi. «È che nei paesi in via di sviluppo non c'è motivazione verso il profitto» afferma.

Lee ammette che per ora i paesi in via di sviluppo hanno problemi tecnici che «potrebbero rendere assolutamente inutili i vaccini prodotti dalle loro industrie». Ma l'OMS ha introdotto standard di fabbricazione che dovrebbero eliminare queste variazioni. Lee ribatte che se l'Asia può produrre automobili adatte al mercato statunitense, le case farmaceutiche asiatiche dovrebbero essere altrettanto in grado di fare vaccini all'altezza dei requisiti dell'OMS.

Lee ha anche avviato una iniziativa per incoraggiare più paesi a produrre o ad acquistare i vaccini anziché fare appello alla carità dell'UNICEF. Per ora l'UNICEF acquista almeno il 40 per cento dei vaccini pediatrici del mondo per i paesi che non si sono organizzati al riguardo. Lee sostiene che alcuni di quei paesi potrebbero acquistarseli da soli e certi, quali Cina e India, dovrebbero iniziare a farlo immediatamente. Ad altri sarà concesso ancora un po' di

Molti modi di produrre un vaccino

Fin dal XVIII secolo la gente cercava di proteggersi dal vaiolo contagiandosi con materiale infetto preso dalle lesioni di soggetti colpiti dalla malattia. Questa pratica altamente pericolosa aveva lo scopo di provocare una forma leggera di vaiolo e in tal modo produrre immunità.

L'immunizzazione diventò una pratica più razionale nel 1798 quando Edward Jenner dimostrò che il vaiolo poteva essere evitato inoculando il vaiolo delle vacche (vaiolo vaccino), una malattia correlata al vaiolo umano, ma meno pericolosa. Il principio di usare un agente patogeno correlato per provocare l'immunizzazione è ancora allo studio oggi per la messa a punto di vaccini in grado di proteggere dai rotavirus, responsabili di una diarrea spesso fatale per milioni di bambini. Esistono, comunque, molti altri approcci alla vaccinazione.

Microrganismi interi uccisi e tossine indebolite

Molti vaccini usati su larga scala, inclusi quelli contro influenza e pertosse, si basano sui microrganismi uccisi. Così sono anche i vaccini contro la poliomielite per via parenterale. Una variante di questo metodo, usata nell'immunizzazione contro la difterite e il tetano, è quella di iniettare una versione chimicamente modificata delle tossine prodotte dall'agente infettante. Questi tossoidi, come sono chiamati, permettono al sistema immunitario di imparare a inattivare le tossine di una eventuale infezione vera.

Vaccini costituiti da subunità

I vaccini costituiti da subunità molecolari degli agenti patogeni possono evitare alcune complicazioni dovute all'impiego di organismi interi. Tali vaccini sono a disposizione per la meningite, la polmonite e l'epatite B. Sono in via di sviluppo vaccini preparati con questo metodo contro il virus respiratorio sinciziale e il virus della parainfluenza, ambedue importanti cause di morte. Si stanno studiando preparati a base di subunità anche per la protezione dall'HIV (il virus dell'AIDS) e dalla malaria.

Agenti patogeni alterati

Alcune malattie richiedono uno stimolo immunitario più potente. In questi casi si possono a volte ottenere risultati favorevoli con microrganismi vivi che sono stati indeboliti, o attenuati, in modo da non produrre una vera malattia. Questa è ancora la base del vaccino orale antipolio e del vaccino trivalente contro morbillo, parotite e rosolia. I microrganismi alterati potrebbero essere ancora più usati in futuro. L'ingegneria genetica permette di introdurre le proteine immunostimolanti di una gamma di agenti patogeni all'interno di microrganismi portatori sperimentati e sicuri quali il virus vaccino (che deriva dal virus del vaiolo vaccino con cui Jenner combatté il vaiolo umano) e vari batteri.

Coniugati

I vaccini contro alcune malattie batteriche, quali la polmonite da pneumococchi e la meningite, non possono essere somministrati ai bambini più piccoli, perché il loro sistema immunitario non riconosce quali estranei i polisaccaridi della parete cellulare batterica. Però, negli ultimi vent'anni, si è riusciti a combinare questi polisaccaridi con proteine di trasporto. I vaccini «coniugati» risultanti funzionano bene anche nell'infanzia. Nel 1986 il primo vaccino coniugato contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo B è stato brevettato negli Stati Uniti e versioni attuali sono efficaci addirittura in bambini di due mesi. Ora si stanno sviluppando promettenti vaccini coniugati contro l'influenza da pneumococchi e contro i meningococchi dei gruppi A e C.

Adiuvanti e microsfere

Molti dei progressi nel campo dei vaccini del prossimo decennio saranno probabilmente dovuti a migliori adiuvanti, o trasportatori. Gli adiuvanti sono sostanze capaci di potenziare una risposta immunitaria. L'unico adiuvante brevettato per uso umano attualmente è l'idrossido di alluminio, ma se ne stanno studiando altri, tra cui alcune molecole organiche complesse. Alcune di queste sono dipeptidi muramilici, lo squalene, sfere lipidiche dette liposomi e strutture organiche a gabbia dette complessi immunostimolanti.

Una tecnica che per lungo tempo ha catturato l'immaginazione dei ricercatori consiste nel porre frammenti chimici immunogenici all'interno di minuscole sfere polimeriche che liberano lentamente il loro contenuto. Questo sistema potrebbe conferire, contro alcune malattie, un'immunità a lungo termine con una sola inoculazione. Recentemente è stato stabilizzato con successo un tossoide del tetano all'interno di microsfere di poliestere, un passo avanti verso un'unica dose di vaccino.

Vaccini orali

Si pensa che la maggior parte dei vaccini agisca attraverso il circolo sanguigno. Il vaccino orale contro la poliomielite, invece, sembra agire stimolando una diversa risposta immunitaria che può essere suscitata solo se le molecole immunostimolanti raggiungono determinate cellule situate nel tessuto di rivestimento dell'intestino. L'immunità generata in questo modo si chiama immunità delle mucose. Molti ricercatori credono che i vaccini creati in modo da stimolare l'immunità delle mucose per somministrazione orale potrebbero essere efficaci contro malattie che finora si sono dimostrate resistenti ai vaccini. Da questo punto di vista si guarda con particolare interesse alle malattie trasmesse sessualmente, incluso l'AIDS, e ai patogeni che penetrano nell'organismo per via intestinale, quali il *Vibrio cholerae* (che causa il colera) e la *Shigella* (responsabile della dissenteria).

DNA nudo

La scoperta più recente e sorprendente è stata la dimostrazione che il DNA, iniettato per via intramuscolare, può, da solo, immunizzare. Ricercatori della Vical, una società biotecnologica di San Diego, in California, in collaborazione con la Merck e con ricercatori della US Navy, hanno dimostrato che tale «DNA nudo» può immunizzare i topi contro malaria e influenza. Sembra che il DNA, che codifica per una proteina esposta dall'agente patogeno, stimoli i tessuti dell'ospite a sintetizzare proteine che il sistema immunitario riconosce quali proteine estranee.

Stimolando continuamente il sistema immunitario, i vaccini a DNA nudo potrebbero produrre risposte tanto forti quanto quelle provocate dai microrganismi attenuati. In particolare questi vaccini sembrano capaci di attivare la sottopopolazione di linfociti *T*.

ALCUNI VACCINI IN VIA DI SVILUPPO

Malattia/agente patogeno	Tecnologia usata
Virus respiratorio sinciziale	Virus attenuati; subunità in microsfere
Influenza	Virus attenuati e DNA nudo
Streptococchi del gruppo B	Coniugati
Parainfluenza	Subunità e virus attenuati; virus inattivati in microsfere
Meningococchi del gruppo B	Polisaccaride modificato
Morbillo	Subunità all'interno di complessi immunostimolanti e nel virus del vaiolo vaccino; virus attenuati; DNA nudo
Polmonite da pneumococchi	Subunità e coniugati
Tifo	Subunità e coniugati
Colera	Patogeni inattivati o attenuati; combinazioni di subunità
Shigella	Vettore batterico; subunità e coniugati
Tubercolosi	Vettore microbatterico; subunità
Malaria	Subunità e DNA nudo
Dengue	Lieviti, vettori della febbre gialla e del vaiolo vaccino; virus attenuati e chimerici
Rotavirus	Virus attenuati e modificati
Tetano	Dose unica: tossoidi in microsfere
Schistosomiasi	Subunità
Virus dell'immunodeficienza umana (HIV)	Subunità; vettori del vaiolo vaccino; virus inattivati

FONTI: *Global Program for Vaccines and Immunization, OMS;* The Jordan Report, *National Institute of Allergy and Infectious Diseases.*

La realtà italiana

In Italia la vaccinazione dei neonati contro la difterite, il tetano e la poliomielite è obbligatoria sin dagli anni sessanta. Dal 1991 è obbligatoria anche quella contro l'epatite virale B, mentre le altre vaccinazioni sono solo raccomandate.

Sono attualmente in corso sperimentazioni per la valutazione dell'efficacia di nuovi vaccini quali quello acellulare contro la pertosse e quello contro *Haemophilus influenzae*, peraltro già disponibili in commercio, al fine di una possibile estensione della schedula vaccinale. Si stanno valutando inoltre vaccini cosiddetti combinati, contenenti più antigeni, che permetterebbero di ridurre il numero di inoculazioni nella stessa seduta vaccinale (esempio: DT + epatite B) per migliorare l'accettazione della vaccinazione da parte dei genitori e favorire così anche l'introduzione di altre vaccinazioni.

L'obbligo di legge alla vaccinazione è stato stabilito considerando che si tratta del metodo più efficace per proteggere sistematicamente il maggior numero possibile dei bambini che nascono ogni anno. Questa linea è seguita anche da altri paesi, quali Francia, Portogallo e la maggior parte di quelli dell'Est europeo.

A dimostrazione dell'importanza della vaccinazione sistematica si può riportare il notevole incremento di casi di difterite osservati (circa 4000 casi nel 1993) in Russia a seguito della riduzione nella disponibilità di vaccini dovuta alla disastrosa situazione economica determinata dai rivolgimenti sociopolitici. Altro esempio significativo è una epidemia di poliomielite avvenuta nel 1993 nei Paesi Bassi, dove la copertura vaccinale è molto elevata, in soggetti appartenenti a un gruppo religioso che rifiuta le vaccinazioni.

L'obiettivo della vaccinazione infantile non è solo quello di difendere da una data malattia un singolo soggetto, ma soprattutto quello di ridurre progressivamente la frequenza della malattia nella popolazione fino a farla scomparire. Per raggiungere tale obiettivo è necessario estendere la vaccinazione a una quota elevata della popolazione, generalmente superiore all'85 per cento dei soggetti suscettibili. Se la vaccinazione viene attuata sistematicamente i soggetti suscettibili sono in pratica i nuovi nati. La strategia che sta alla base dell'introduzione della vaccinazione anti-epatite B obbligatoria è proprio questa. L'Italia è la prima nazione che ha iniziato un programma di eradicazione della malattia, che ha gravi ripercussioni dovute allo sviluppo a distanza di tempo, nei soggetti che divengono portatori cronici, di cirrosi e/o carcinoma epatico. La vaccinazione dei nuovi nati e per i prossimi 12 anni di tutti gli adolescenti nel corso del dodicesimo anno di età permetterà di ottenere in un breve periodo (12 anni) l'immunizzazione di una larga parte della popolazione (sino a 24 anni) riducendo sensibilmente il serbatoio di infezione e l'incidenza annua dei nuovi casi di malattia. Infatti è proprio nei neonati che si registra il massimo rischio di diventare portatori cronici del virus e, nel giovane adulto, il massimo tasso d'incidenza dell'infezione.

Del tutto ingiustificati sono i timori di possibili gravi danni dovuti alle vaccinazioni, come è stato dimostrato da molti studi, anche se, tenendo conto dei milioni di dosi somministrate, qualche effetto indesiderato è da preventivare. In ogni modo in Italia la Legge n. 290 del 25 febbraio 1992 prevede un'indennità per i danneggiati.

Dai risultati preliminari di uno studio comparato sui nuovi vaccini antipertosse acellulari e quello tradizionale cellulare in corso in quattro regioni (Piemonte, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Puglia) il giudizio negativo sulle vaccinazioni viene ridimensionato. Questo studio coordinato dall'Istituto superiore di sanità in collaborazione con i National Institutes of Health degli Stati Uniti sta coinvolgendo oltre 10 000 bambini e ha già dimostrato che le reazioni collaterali sono inferiori comunque all'attesa. I risultati finali che riguarderanno anche l'efficacia saranno disponibili a fine anno.

Uno studio condotto in sette regioni italiane, pubblicato recentemente sul «Bollettino dell'OMS», ha dimostrato che la copertura garantita da tutte le dosi previste per le vaccinazioni obbligatorie supera il 90 per cento. Per quanto riguarda le vaccinazioni facoltative la situazione è diversa, infatti varia per esempio dall'8 al 71 per cento per la pertosse e dal 9 al 53 per cento per il morbillo. Per questi vaccini sono ancora diffusi timori per gli effetti collaterali, dubbi sull'efficacia e l'opinione che in fondo è meglio contrarre la malattia che vaccinarsi.

Emerge dagli studi che sono comunque necessari grossi sforzi per convincere il pubblico e gli stessi medici dei benefici delle vaccinazioni. Solo con un maggior coinvolgimento si potranno superare le norme coercitive per arrivare a una somministrazione spontanea, frutto di un vero consenso informato e di un «obbligo civile» nei confronti della collettività.

Fabrizio Pregliasco
Istituto di virologia,
Università degli Studi, Milano

Calendario delle vaccinazioni nell'infanzia

ETÀ	OBBLIGATORIE	CONSIGLIATE
3 mesi	antipolio trivalente, DT, antiepatite B	DTP in alternativa a DT
4-5 mesi	antipolio trivalente, DT, antiepatite B	DTP in alternativa a DT
10-12 mesi	antipolio trivalente, DT, antiepatite B	DTP in alternativa a DT
15 mesi		MPR
3 anni	antipolio trivalente	
6-7 anni	DT	
12 anni	antiepatite B	MPR, antitetanica

DT = anatossine associate antidifterica e antitetanica; DTP = anatossine antidifterica e antitetanica associate a batteri della pertosse uccisi; MPR = vaccino triplo contro morbillo, parotite e rosolia.

Effetti collaterali del vaccino antipertosse*

EVENTO	NUMERO	INCIDENZA
Pianto inconsolabile ≥ 3 ore entro 48 ore	63	1:600
Temperatura rettale ≥ 40° C entro 48 ore	31	1:1220
Ipotonia/iporesponsività entro 48 ore	11	1:3437
Cianosi generalizzata entro 48 ore	3	1:12 603
Convulsioni entro 72 ore	2	1:18 905
Encefalite/encefalopatia	0	-

*I dati si riferiscono a 37 811 dosi di vaccino.

FONTE: *I.S.S. Laboratorio di epidemiologia e biostatistica: Progetto pertosse (dati preliminari)*

tempo. Questo farà piacere ai produttori, perché molte nazioni povere non si impegneranno mai nella fabbricazione. I piani di Lee significano che più vaccini saranno venduti a prezzi più alti.

I produttori di vaccini hanno notato l'atteggiamento favorevole di Ginevra nei confronti dell'industria. Thomas Vernon, Jr., della Merck, ha sottolineato come questo sia «un cambiamento fondamentale verso un settore sempre denigrato per il solo fatto di produrre profitti». Vandersmissen concorda: «C'è stato un cambiamento di 180 gradi; adesso l'industria può esprimere francamente il suo punto di vista e anche le sue preoccupazioni finanziarie».

Fino all'anno scorso il programma dell'OMS aveva stanziato 400 000 dollari a favore della ricerca farmaceutica impegnata nella messa a punto di un vaccino orale termostabile per la poliomielite. Il programma ha anche stipulato contratti per più di 300 000 dollari con società statunitensi ed europee per lo sviluppo di vaccini migliori contro i meningococchi dei gruppi A e C, contro gli agenti della tubercolosi e della lebbra, e anche per lo sviluppo di una dose unica di tossoidi del tetano prodotta con la tecnica delle microsfere. Questi stanziamenti sono limitati, ma hanno lo scopo di coinvolgere i produttori.

Sembra tuttavia attualmente molto improbabile che i produttori statunitensi diventino fornitori dell'UNICEF. Secondo Ronald J. Saldarini, presidente di una delle maggiori società produttrici di vaccini negli Stati Uniti, la Lederle-Praxis Biologicals, i prezzi sono semplicemente troppo bassi. Egli afferma: «Non posso permettermi di rifornire l'UNICEF». Douglas, della Merck, accusa il Governo statunitense di rendere difficile la partecipazione agli appalti dell'UNICEF da parte dei produttori che forniscono i vaccini al Governo. La Merck parteciperebbe se potesse concedere all'UNICEF prezzi più bassi di quelli che pratica al Governo degli Stati Uniti. Già nel 1982 i dirigenti della Merck furono contestati duramente da un comitato del Congresso proprio per aver proposto questa possibilità e la Merck vuole evitare che si ripeta un tale episodio. Douglas sostiene che i produttori stranieri che hanno fornito i vaccini ai programmi dell'UNICEF lo hanno fatto con incentivi concessi da parte dei rispettivi Governi per fini di politica estera.

Le restrizioni sui prezzi dei vaccini sono anche alla base di un'altra aspra polemica tra i produttori statunitensi e il Governo. La quantità di vaccini che i produttori vendono al Public Health Service può fluttuare drasticamente da un anno all'altro a seconda delle norme stabilite per ripartire gli acquisti. In effetti, in base al programma Vaccines for Children varato l'ottobre scorso, il prezzo subisce solo gli aumenti dovuti all'inflazione. Una tale situazione è inaccettabile per l'industria. Barry R. Bloom, un ricercatore dell'Albert Einstein College of Medicine nel Bronx, si è recentemente espresso su «Science» a favore della creazione di una commissione nazionale sui vaccini per portare un po' di stabilità nei rapporti sempre tesi tra Governo e fornitori. La commissione fisserebbe la domanda e l'offerta dei vaccini e sarebbe in grado di rispondere alle emergenze, quali l'esplosione di una malattia infettiva. «Se scoppiasse un'epidemia di febbre gialla a New Orleans, finiremmo la scorta di vaccini entro due settimane» dichiara Bloom.

Altri non sono convinti che una commissione sarebbe utile. Saldarini della Lederle-Praxis non vede alcun bisogno di un altro comitato governativo. «Non ne posso più dei comitati» si lamenta. Comunque, il Congresso ha imposto al National Vaccine Program Office, l'organizzazione che più si avvicinava a livello governativo a una autorità centrale sui vaccini, di ridurre a 5 i 35 membri del suo staff. Russell definisce lo scioglimento di questo ufficio «un disastro».

Lee sembra tenere molto a evitare tali disastri a livello internazionale, ma ora non si può prevedere se la nuova burocrazia formata da CVI e OMS sarà davvero capace di indurre lo sviluppo di vaccini più efficaci. Nonostante l'apertura di Lee all'industria, le difficoltà rimangono. Paul-Henri Lambert afferma che la tendenza dell'industria alla segretezza, soprattutto se fiuta guadagni, è ancora un problema. Vandersmissen sostiene che l'OMS sarebbe più efficiente se si concentrasse sull'organizzazione di sperimentazioni cliniche.

Lee misura in modo tutto suo il miglioramento dei rapporti con l'industria. «Quando li invitiamo, vengono sempre» osserva con soddisfazione. Ma alla lunga il successo dipenderà da altri fattori, non ultimi i fondi che il programma riuscirà a raccogliere. «A meno che non si trovi un'altra fonte di denaro, niente di tutto ciò funzionerà mai veramente» dice Bloom. Il Global Program for Vaccines and Immunization dispone attualmente di meno di 30 milioni di dollari; Lee vorrebbe arrivare a 50 milioni.

Ancora più importante sarà decidere se l'OMS adotterà programmi sostenibili dal punto di vista economico e quindi in grado di mantenere forti legami con l'industria. È troppo presto per giudicare il programma, ma Lee almeno sembra avere una visione chiara sul da farsi. «Qualunque cosa facciamo - ammonisce - non dobbiamo uccidere la gallina dalle uova d'oro.»

Una unità mobile di vaccinazione vicino a Chang Rai in Thailandia. In zone remote come questa, dove manca l'elettricità e quindi le celle frigorifere, gli sforzi per la distribuzione sono ancor più complicati per la necessità di conservare i vaccini al fresco.

BIBLIOGRAFIA

The Jordan Report: Accelerated Development of Vaccines in 1993, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, 1993.

Frontiers in Medicine: Vaccines in «Science», 265, pp. 1371-1404, 2 settembre 1994.

Vaccines and Public Health: Assessing Technologies and Public Policies in «International Journal of Technology Assessment in Health Care», 10, n. 1, inverno 1994.

L'ANGOLO MATEMATICO

di Ian Stewart

Come ruotare i tavoli

Al sessantasettesimo piano del Ruff Towers, due dipendenti della We-Haulit-4U Moving trascinavano l'ultimo di nove tavoli in un magazzino. La porta si chiuse con uno scatto.

«Fatto» disse Dan, ansimando per lo sforzo. «Un controllo finale, poi andiamo a mangiare qualcosa al Plushy Pink Pizza Palace. Allora, due tavoli quadrati di quercia, sei tavoli rettangolari - quattro di pino e due di formica - e un gigantesco tavolo quadrato d'antiquariato in mogano.»

«Giusto» disse Max, spuntando via via le varie voci sul suo taccuino. «Si sta un po' stretti qui dentro.»

«Puoi dirlo. I tavoli vanno da parete a parete, tranne dove ci troviamo noi.»

«È una fortuna che siamo riusciti a farceli stare così bene.»

«È proprio vero» disse Dan guardandosi intorno. «Oh, no. Guarda! C'è una crepa nel soffitto che gocciola proprio sul tavolo d'antiquariato. Dobbiamo spostarlo, altrimenti si rovinerà.»

«Mi sa che non sarà facile» osservò Max.

«Non possiamo metterlo sopra gli altri tavoli?»

«Niente da fare. Il soffitto è troppo basso.»

«Credo che saremmo a posto se riuscissimo a spostare i due di formica sotto la crepa e il tavolo d'antiquariato nell'angolo opposto, nel caso la crepa si allargasse (*si veda l'illustrazione in questa pagina*). Possiamo far scivolare i tavoli nello spazio rimasto, a uno a uno, in modo da creare nuovi spazi in cui fare scivolare altri.»

«Non rimarremo intrappolati?»

«No. Possiamo strisciare sotto i tavoli» disse Max.

Dan si chinò a guardare sotto un tavolo. «Hai ragione: c'è un sacco di spazio.»

Trenta minuti dopo erano riusciti a spostare il tavolo antico al centro della parete di destra, più o meno fuori pericolo, ma si stava bagnando un tavolo di pino e la porta era bloccata (*si veda l'illustrazione in alto nella pagina a fronte*).

«Quello che ci serve» sostenne Max «è una mappa.»

«Max, lo vediamo da soli dove sono i tavoli.»

«Non una mappa della stanza. Una mappa del rompicapo.»

Dan lo fissò. «Sei ammattito? I rompicapo non hanno mappe.»

«Detesto contraddirti, ma i rompicapo hanno mappe concettuali, mappe immaginarie costruite nel cervello. Sono mappe che mostrano tutte le posizioni del rompicapo e come passare dall'una all'altra.»

Dan annuì. «Sarà una mappa molto complicata, Max. C'è una quantità spaventosa di posizioni e di mosse.»

«È vero. Sarebbe meglio trovare il modo per dividere il problema in parti più semplici. Ehi, giusto! Prima scopriamo quello che si può fare facilmente; poi troveremo il modo per collegare i vari passi.»

«Beh, se si riesce a creare un buco centrale con dentro i due tavoli più piccoli, li si può far girare abbastanza liberamente.»

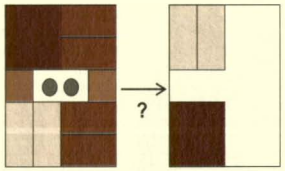
«L'idea è quella. Una specie di sotto-rompicapo, in cui si spostano solo pochi tavoli all'interno di qualche area ben definita (*si veda l'illustrazione in basso nella pagina a fronte*). Hmm... ce n'è uno, un po' più complesso, con una zona rettangolare che contiene solo due tavoli rettangolari e due quadrati.»

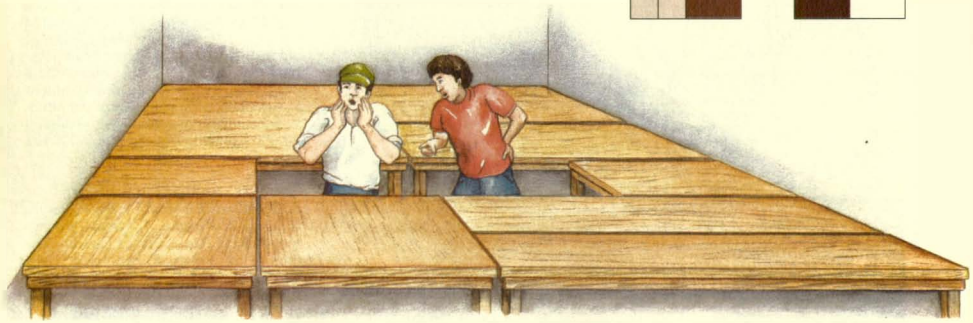
«Si potrebbe allora assumere che le posizioni che differiscono tra loro per uno spostamento dei tavoli all'interno di uno di questi sotto-rompicapo siano in realtà uguali» disse Dan. «Questo dovrebbe ridurre di un bel po' l'elenco di posizioni.»

«Sì. E a volte c'è un unico modo ragionevole per continuare a muovere i tavoli, se non si vuole disfare ciò che si è già fatto.»

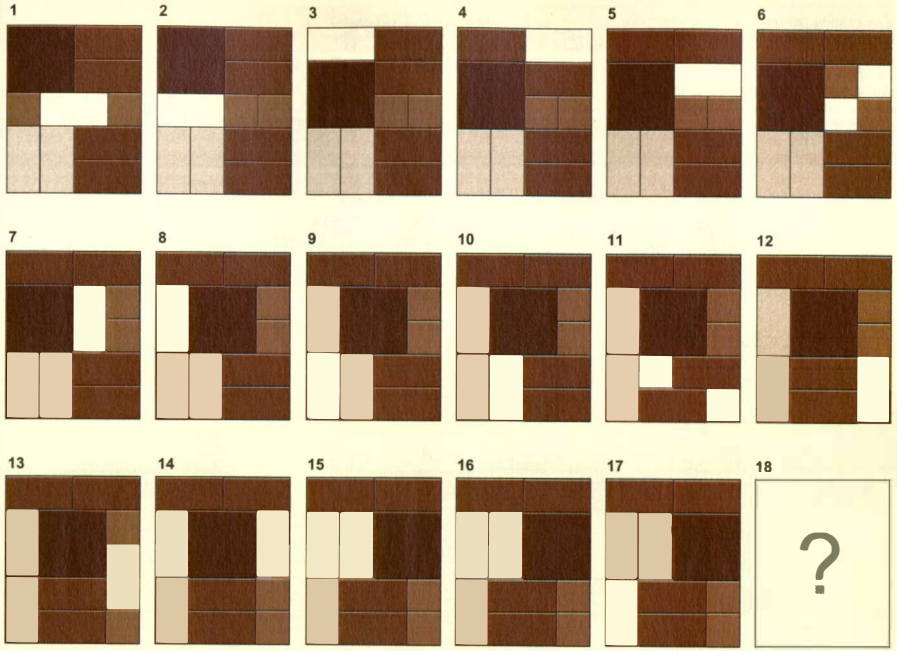
«Quindi, una volta che si sa da dove si parte e dove si cerca di arrivare, successioni come quella si possono escludere dalla mappa?»

«Precisamente. Passami quel taccuino, per favore.» In men che non si dica, Max aveva disegnato una mappa con alcune possibili posizioni e mosse (*si veda l'illustrazione a pagina 94 in alto*).





Dan e Max, rappresentati come due cerchi, sono circondati da nove tavoli. Per proteggere da un'infiltrazione d'acqua i sette tavoli di legno, devono spostarli tutti finché i due di formica vengano a trovarsi nell'angolo in alto a sinistra, sotto la crepa.



«Ho segnato le posizioni di inizio e di fine» disse Max. «Dunque ci sono sei modi diversi per sistemare i tavoli chiave, denominati A, B, C, D, E e F.»

«Me ne sarei aspettati più di sei.»

«Ce ne sono di più. Questa è solo una parte della mappa. Ma sei sono sufficienti per risolvere il rompicapo. Ora, zitto e ascolta. Le linee mostrano successioni di mosse obbligate, nel senso che, se si sa da dove partire e dove arrivare, le mosse intermedie sono del tutto ovvie, poiché a ogni passo c'è un'unica scelta possibile.»

«Capisco.»

«Bene. Ho tratteggiato le regioni rettangolari in cui c'è un sotto-rompicapo da risolvere. Per mostrare quale, ho disegnato le posizioni di inizio e di fine all'interno di un rettangolo, alle estremità appropriate delle linee di collegamento.»

Dan era rimasto a bocca aperta. «Scusa, ma non ti seguo.»

«Bene, supponi di voler sapere come passare da C a E. Guarda la linea orizzontale che unisce le due posizioni; passa attraverso due piccoli diagrammi. Se si sostituisce l'area tratteggiata in C con il diagramma a sinistra e l'area tratteggiata in E con quello a destra, si avranno le posizioni di inizio e di fine. Dato che le mosse intermedie sono "obbligate", non ci vuole molto per ricavarle. Lo potresti verificare muovendo i pezzi di una copia del rompicapo costruita in cartoncino.»

«Che cosa significa "VICOLO CIECO"?»

«Tu che cosa ne pensi? Ora, che cosa ci dice la mappa?»

«In che posizione siamo e come andare dall'una all'altra. O, almeno, indicazioni per farlo.»

«Ci dice qualcosa di più. Ci dice che un modo per risolvere il rompicapo è seguire la via INIZIO-C-A-B-FINE.»

Il volto di Dan si illuminò di ammirazione. «Si potrebbe anche seguire INIZIO-C-D-B-FINE?»

«Certamente. O anche INIZIO-C-E-F-D-B-FINE, ma sarebbe una via inutilmente complicata.»

Successione delle mosse con cui Dan e Max iniziano a risistemare i tavoli e riescono a far scivolare quello grande d'antiquariato contro la parete destra.

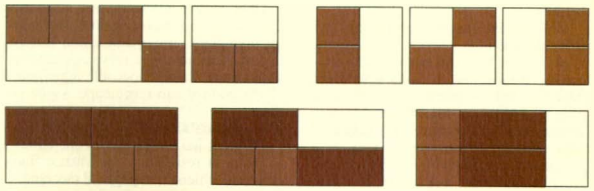
Dan era ormai lanciato. «Oppure INIZIO-C-D-F-E-C-D-B-A-B-D-C-E...»

«Sì» lo interruppe Max «ma sarebbe ancor più inutilmente complicato.»

«Scelgo la via più semplice.»

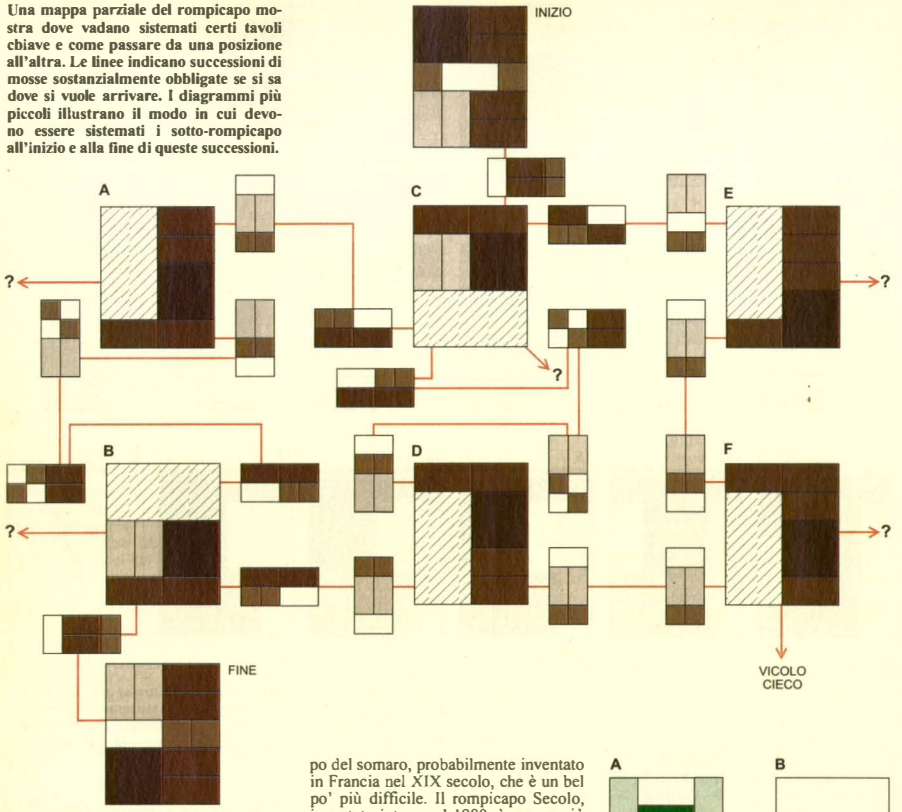
«Bene. Muoviamo questi tavoli.»

Qualche tempo dopo, l'intento era raggiunto: il tavolo d'antiquariato era protetto dall'infiltrazione; sotto la crepa si trovavano i due tavoli di formica e la porta



I sotto-rompicapo permettono di adottare qualche utile stratagemma: in ciascuno di essi, i tavoli possono essere facilmente risistemati senza uscire dai confini indicati.

Una mappa parziale del rompicapo mostra dove vadano sistemati certi tavoli chiave e come passare da una posizione all'altra. Le linee indicano successioni di mosse sostanzialmente obbligate se si sa dove si vuole arrivare. I diagrammi più piccoli illustrano il modo in cui devono essere sistemati i sotto-rompicapo all'inizio e alla fine di queste successioni.



era libera. Dan e Max avevano saltato il pranzo e la cena, ed erano terribilmente affamati: si precipitarono al pianterreno e si diressero verso il Plushy Pink Pizza Palace.

«Sai» disse Dan «non è stato poi così difficile».

«No, una volta elaborata la mappa. Ma siamo stati fortunati: era una mappa facile.»

«Perché hai usato dei trucchi per semplificarla.»

«I trucchi servono, ma ci sono moltissimi rompicapo di spostamento di pezzi che hanno piante assai più complicate, per quanti trucchi uno riesca a immaginare.» (Per altri rompicapo, si veda *Winning Ways*, vol. 2: *Games in Particular* di Elwyn R. Berlekamp, John H. Conway e Richard K. Guy, Academic Press, 1982.)

«Per esempio?»

«Beh, ce n'è uno chiamato rompicapo del somaro, probabilmente inventato in Francia nel XIX secolo, che è un bel po' più difficile. Il rompicapo Secolo, inventato intorno al 1980, è ancora più difficile: ci vogliono 100 mosse per risolverlo. Se poi si vuole che la posizione finale sia come la posizione iniziale capovolta, è veramente arduo. Questa versione si chiama Secolo e mezzo perché richiede 151 mosse.»

Max ordinò una pizza doppia con formaggio, mentre Dan ne chiese una speciale con peperoni, tonno, capperi, ananas, peperoncino, una banana, chewing gum, liquerizia e una stella filante accesa.

Quando arrivarono le pizze, quella di Dan aveva uno strano aspetto. Molti degli ingredienti erano sottosopra, inclusa la pasta. La cameriera aveva aggiunto un tonno intero e dato fuoco alla liquerizia.

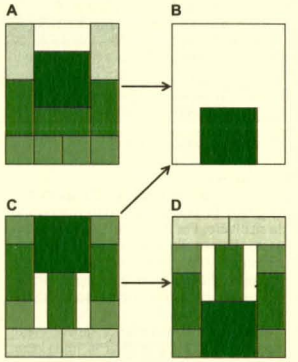
«Si goda il suo rompicapo, signore» disse.

«Rimandala indietro» suggerì Max.

«No, no; hai sentito quello che ha detto. Non so resistere a una sfida.» Raddrizzò la schiena e impugnò il taccuino.

«Che cosa fai?» chiese Max.

«Aspetta che abbia finito di fare una mappa di questa pizza.»



Nel «rompicapo del somaro» si devono spostare i pezzi dalla posizione del diagramma A a quella del diagramma B. Il rompicapo «Secolo» richiede 100 mosse per passare da C a B, mentre in quello chiamato «Secolo e mezzo» ne occorrono 151 per passare da C a D.